



Dépression et stimulation magnétique transcrânienne : A la recherche de biomarqueurs... (Oculométrie et Excitabilité Corticale)

Lysianne Beynel

► To cite this version:

Lysianne Beynel. Dépression et stimulation magnétique transcrânienne : A la recherche de biomarqueurs... (Oculométrie et Excitabilité Corticale). Neurosciences. Université Grenoble Alpes, 2015. Français. NNT : . tel-01244639

HAL Id: tel-01244639

<https://hal.science/tel-01244639>

Submitted on 17 Dec 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE

Pour obtenir le grade de :

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Psychologie Cognitive**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par : **Lysianne Beynel**

Dirigée par : **Thierry Bougerol** et **Christian Marendaz**

et Co-encadrée par : **Alan Chauvin**

Préparée au sein du Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition (CNRS UMR 5105) et de l'École Doctorale Ingénierie pour la Santé la Cognition et l'Environnement.

Dépression et Stimulation Magnétique Transcrânienne A la Recherche de biomarqueurs (Oculométrie & Excitabilité Corticale)

Thèse soutenue publiquement le **08/12/2015**, devant le jury composé de :

M. Emmanuel POULET

PU/ PH, Hospices Civils de Lyon, Rapporteur

M. Antoni VALERO-CABRE

Directeur de Recherche, Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière, Paris, Rapporteur

Mme Mireille BONNARD

Directrice de Recherche, Institut de Neurosciences des Systèmes, Marseille, Examineur / Présidente du Jury

M. Bruno MILLET

PU/PH, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière, Paris, Examineur

M. Thierry BOUGEROL

PU/PH, Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble, Directeur

M. Christian MARENDAZ

Professeur, Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition, Grenoble, Directeur



Résumé

Le but de cette thèse était la recherche de biomarqueurs des troubles de l'humeur (dépression unipolaire et troubles bipolaires). Compte tenu de l'étiologie de ces troubles (hypométabolisme du cortex préfrontal dorso-latéral et déficit de la neurotransmission GABA/glutamatergique), nous avons choisi d'étudier deux biomarqueurs : la performance saccadique et l'excitabilité corticale. Nos résultats montrent que les performances saccadiques (antisaccades) permettent (i) de discriminer les patients présentant des troubles de l'humeur de sujets sains, (ii) d'objectiver l'amélioration thymique des patients suite à un traitement, et (iii) d'évaluer l'effet neuromodulateur à court-terme d'une séance de stimulation magnétique transcrânienne répétée. Concernant les mesures d'excitabilité corticale, aucune différence liée à l'amélioration thymique des patients, ni de différences entre patients et contrôles ne ressortent significativement. Nous avons suggéré que le non-contrôle du « State-Dependency » (i.e., de l'« état neurocognitif » des sujets pendant les stimulations) puisse être l'une des causes de l'absence de résultats, et validé cette hypothèse en manipulant les registres cognitifs et émotionnels des sujets.

Le second aspect de notre travail de thèse avait trait à l'étude de l'efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) comme alternative thérapeutique non médicamenteuse des troubles de l'humeur. Si la littérature s'accorde sur une efficacité significative mais modérée de la rTMS comme traitement, nos données n'ont pas mis en évidence de supériorité du traitement actif par rapport au traitement placebo dans le cas de la neurostimulation iTBS. Une des raisons de ce manque d'efficacité du traitement actif pourrait être liée à des questions d'ordre méthodologique, comme le choix des paramètres de stimulation. Plus généralement, cette absence de résultats incite à questionner le postulat théorique basant l'étude de la réactivité du CPFDL ou sa neuromodulation sur les propriétés du cortex moteur. Notre expérience, étudiant la réactivité de différentes zones corticales par couplage TMS-EEG, va dans ce sens en montrant que la réactivité du cortex moteur diffère de celle des autres cortex. Le couplage TMS-EEG devrait permettre de mieux comprendre l'impact de la neuromodulation rTMS sur la cible corticale visée, et donc d'adapter les paramètres de stimulations aux aires cérébrales stimulées, permettant à terme de traiter plus efficacement les troubles de l'humeur.

Abstract

The aim of this doctoral thesis was to develop biomarkers for mood disorders (unipolar major depression and bipolar disorders). Considering mood disorders' etiology (Dorso lateral prefrontal cortex hypometabolism and GABA/glutamate neurotransmission deficits), we decided to study two biomarkers: saccadic performance and cortical excitability. Our results showed that saccadic performance (notably Antisaccades) allows (i) discriminating bipolar patients from healthy subjects, (ii) ascertaining patients' mood improvement, and (iii) evaluating the short-term neuromodulation induced by repetitive transcranial magnetic stimulation.

Regarding cortical excitability measurements, our results did not reveal any differences neither between patients and healthy subjects, nor between Responders and non-Responders to a treatment (Ketamine injection or rTMS). We suggested that the null results could be

explained by the lack of control of State-Dependency. This assumption was tested and validated through the manipulation of the subjects' cognitive and emotional states.

A second aim of this doctoral thesis was to study the efficacy of rTMS, a non-pharmacological therapeutic alternative, as a treatment for mood disorders. Meta-analyses showed that anti-depressant effect of rTMS seems to be significant but still moderate. In our experiment, mood improvement did not differ between active and sham rTMS. Basic methodological reasons such as stimulation parameters could explain this lack of efficacy. Overall, one could wonder about the validity of the theoretical postulate of rTMS, drawn upon motor cortex reactivity. This postulate inferred that both cortical reactivity of motor cortex and DLPFC are similar. Using TMS-EEG coupling, we studied the reactivity of these cortices, to TMS pulses, which revealed that motor cortex and DLPFC reactivities should not be assimilated. This result calls into question the relevance of the rTMS theoretical postulate. Coupling TMS and EEG should allow a better understanding of the impact of rTMS neuromodulatory effect over the targeted area, and thus to a better adaption of the stimulation parameters, which could lead to an improvement of rTMS efficacy as a treatment for mood disorders.

Financements

Cette thèse a été financée par une allocation de recherche du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (octobre 2012 – septembre 2015). Elle a été réalisée au sein du Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition (CNRS UMR 5105), du Pôle Neurologie & Psychiatrie du CHU de Grenoble et de l'Ecole Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition, et l'Environnement.

Remerciements

Table des Matières

Résumé	I
Abstract	I
Financements.....	III
Remerciements	IV
Table des Matières	V
Table des Figures	XI
Table des Tableaux.....	XV
Table des Box.....	XV
Liste des abréviations utilisées	XVI
<i>Introduction Générale</i>	1
PARTIE 1 :	4
Cadre théorique générique.....	4
Les troubles de l’humeur et la stimulation magnétique transcrânienne.	4
Chapitre 1 : Les troubles de l’humeur	5
I. Généralités et aspects cliniques des troubles de l’humeur	5
I.1.La dépression unipolaire	5
I.2. Le trouble bipolaire	6
II. Déficits comportementaux et hypothèses étiologiques des troubles de l’humeur	7
II.1. Déficits cognitifs	8
II.2. Déficits émotionnels.....	11

II.3. Synthèse sur l'implication neurophysiologique globale	14
III. Des difficultés pour les praticiens	17
III.1. ... pour établir le diagnostic	17
III.2. ... pour parvenir à la rémission	18
Chapitre 2 : La Stimulation Magnétique Transcrânienne	20
I. Bref Historique.....	20
II Principes Techniques et Mécanismes Physiologiques de la TMS.....	22
II.1. Direction du courant.....	23
II.2. Type de courant induit	24
II.3. Forme de la bobine.....	25
II.4. Risques et contre-indications	26
III. Deux heuristiques d'application de la TMS	27
III.1. La TMS, un outil pour mieux comprendre le cerveau	27
III.1.1. Inférences causales par « lésions virtuelles transitoires et réversibles »	27
III.1.2. Cartographie cérébrale.....	28
III.1.3. Connectivité.....	30
III.2. La TMS, une alternative thérapeutique pour traiter la dépression	32
III.2.1. Protocoles de rTMS conventionnels et rythmés	32
III.2.2. Efficacité de la TMS répétée comme traitement de la dépression	36
III.2.2.1. Considérations méthodologiques	36
III.2.2.2. Résultats des méta-analyses	38

PARTIE 2 :	43
Cadres Théoriques Spécifiques et Expérimentations	43
A la recherche de biomarqueurs.	44
Chapitre 3 : Les performances saccadiques, un biomarqueur des troubles de l'humeur ?...	46
I. Mécanismes neuronaux impliqués dans la réalisation de saccades.	47
I.1. Les prosaccades (PS).....	48
I.2. Les antisaccades (AS).....	48
I.3 Les nonsaccades (NS).....	51
II. Les performances saccadiques dans les troubles de l'humeur	52
III. Expérimentations.....	55
III.1. Etude 1 : « Dep-Bip » (Beynel et al., 2014).....	57
III.2. Etude 2 : « NeuroMod » (non publiée car encore prospective).....	69
IV. Conclusion Générale sur les performances saccadiques	84
Chapitre 4 : L'excitabilité corticale, un biomarqueur des troubles de l'humeur ?.....	85
I. Principes de l'excitabilité corticale	85
I.1. Paramètres mesurables par des stimulations single-pulses	86
I.2. Paramètres mesurables par des stimulations paired-pulses	89
II. Excitabilité corticale dans les troubles de l'humeur	93
II.1. Excitabilité corticale, un biomarqueur trait des troubles de l'humeur	93
II.2. Excitabilité corticale, un biomarqueur de la réponse aux traitements	96
III. Expérimentations.....	97
III.1. Etude 1 : « Dep-Bip »	98

III.2. Etude 2 : « KétaDep »	114
IV. Conclusion générale sur l’excitabilité corticale	117
V. « State-Dependency ».....	118
V.1. State-dependency : Modifications de l’état perceptivo-cognitif	119
V.1.1. Paradigmes psychophysiques d’adaptation et d’amorçage	120
V.1.2. Observation et imagination.....	123
V.1.3. Neuromodulation des aires corticales	126
V.1.4. Etude 1 : Mémoire de travail et vieillissement	129
V.2. State Dependency : Modifications de l’état émotionnel	135
V.2.1. Etat émotionnel à l’instant ‘t’	136
V.2.2. Caractéristiques intrinsèques : les traits de personnalité.....	139
V.2.3. Etude 2 : « InducEmo »	140
V.3. Conclusion Générale sur le « State-Dependency »	149
Discussion Générale	152
I. Les performances saccadiques, un biomarqueur pertinent des troubles de l’humeur... 153	
I.1. Pourquoi utiliser les performances saccadiques comme biomarqueur des troubles de l’humeur ?.....	153
I.2. Que dit la littérature ?	154
I.3. Que montrent nos résultats ?.....	154
I.4. Prospectives	155
I.4.1 Améliorer les caractéristiques métrologiques du test saccadique	155

II. L'excitabilité corticale, des doutes sur son utilisation comme biomarqueur des troubles de l'humeur...	157
II.1. Pourquoi utiliser les mesures d'excitabilité corticale comme biomarqueur des troubles de l'humeur ?	157
II.2. Que dit la littérature ?	157
II.3. Que montrent nos résultats ?	158
II.4. Questionnements sur l'utilisation de l'excitabilité corticale comme marqueur des troubles de l'humeur	159
II.4.1. Optimisation des mesures d'excitabilité corticale : le « State-Dependency »	159
II.4.2. Validité de l'excitabilité corticale comme marqueur des troubles de l'humeur ?	160
III. L'efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétée comme traitement des troubles de l'humeur : utilise-t-on les bons paramètres de stimulation, les bons modèles ?	160
<i>Conclusion Générale</i>	179
Références bibliographiques	182
Annexes	208
Annexe 1 : Auto-questionnaire de sélection des candidats pour la TMS	209
Annexe 2 : Auto-questionnaire de sélection des candidats pour l'IRM	210
Annexe 3 : Procédure d'excitabilité corticale	211
Annexe 4 : Echelles de Lickert	214
Annexe 5 : Trait Emotional Intelligence Questionnaire	215
Annexe 6 : Positive and Negative Affect Schedule	216
Annexe 7 : Emotional Self Rating	217

Annexe 8 : Résultats de l'expérience SPAN émotionnel réalisée par des patients présentant un trouble bipolaire en phase dépressive et en phase euthymique et des sujets contrôles appariés en âge.	218
Annexe 9 : Etude en EEG et en excitabilité corticale de la plasticité induite par une stimulation iTBS du cortex moteur chez des sujets présentant un diabète de type 2 et des sujets non diabétiques. (Indoc au Beth Israel Deaconess Medical Center, sous la direction du Professeur Alvaro Pascual-Leone et du Docteur Mouhsin Shaffi ; en collaboration avec Peter Fried et Christopher Benwell).	224
Résumé.....	230
Abstract	230

Table des Figures

Figure 1 : Représentation schématique des cinq sous-types de troubles bipolaires. Reproduit d'après Malhi, Bargh, Cashman, Frye, et Gitlin (2012).....	7
Figure 2 : Représentation des activations du CPFDL de sujets contrôles, de patients en phase maniaque, en phase euthymique, et en phase dépressive dans une tâche de mémoire de travail. Reproduit d'après Townsend et al. (2010).	10
Figure 3 : Modèle de dérégulation cortico-limbique de Mayberg et collaborateurs. Reproduit d'après Seminowicz et al. (2004).	15
Figure 4 : Evolution de la TMS au fil des années.	21
Figure 5 : Représentation de la cytoarchitectonie du cortex cérébral.	23
Figure 6 : Représentation du potentiel électrique induit par un courant monophasique et par un courant biphasique. Reproduit d'après Niehaus et al. (2000).	24
Figure 7 : Représentation du courant électrique généré dans la bobine, du champ magnétique et du champ électrique induit. Représentation du champ électrique induit en fonction de la forme de la bobine, reproduit d'après Jalinous et al. (2002).	25
Figure 8 : Nombre de lettres correctement identifiées en fonction du moment d'application de la TMS sur V1 après l'apparition des lettres, reproduit d'après Amassian et al. (1989).	28
Figure 9 : Cartographie du cortex visuel. Reproduit d'après Fernandez et al. (2002).	29
Figure 10 : Représentation des amplitudes des PEM des muscles des mains greffées, des muscles non amputés et des muscles du visage après la greffe, projetés sur l'IRM du patient. Reproduit d'après Vargas et al. (2009).	30
Figure 11 : Amplitude des réponses électromyographiques suite à une stimulation test seule sur M1 droit et suite à une stimulation test précédée d'une stimulation conditionnante sur M1 gauche par différents intervalles de temps. Reproduit d'après Ferbert et al. (1992).	31
Figure 12 : Représentation de la cTBS et de l'iTBS. Reproduit d'après Huang et al. (2005).	34

Figure 13 : Effet antidépresseur des différents paradigmes de stimulation après deux semaines de traitement. Reproduit d'après Li et al. (2014).	41
Figure 14 : Représentation des circuits neuronaux sous-tendant l'exécution et le contrôle des saccades oculaires. Reproduit d'après Munoz et Everling (2004).	47
Figure 15 : Taux d'erreurs en AS pour les patients présentant une lésion du CPFDL et pour des sujets contrôles. Reproduit d'après Ploner et al. (2005).	49
Figure 16 : Performances saccadiques pour deux patients bipolaires à cycles rapides. Reproduit d'après Malsert et al. (2013).	54
Figure 17 : Représentation du paradigme saccadique émotionnel. Reproduit d'après Garcia-Blanco et al. (2013).	54
Figure 18 : Design expérimental de l'étude.	71
Figure 19 : Robot d'assistance à la TMS (Axilum Robotics) ; système de neuronavigation (Localite) ; stimulateur TMS (MagVenture).	72
Figure 20 : Représentation du paradigme saccadique SPAN émotionnel.	75
Figure 21 : Pourcentage d'erreurs en AS en fonction de la session et du type de stimulation.	79
Figure 22 : Pourcentage d'erreurs en PS en fonction du type de stimulation et de la session.	82
Figure 23 : Représentation schématique des circuits activés par une TMS appliquée sur le cortex moteur.	86
Figure 24 : Représentation schématique d'une période de silence cortical.	88
Figure 25 : Figure 25A : PEM induits par une stimulation où seul le stimulus conditionnant (SC) est appliqué ; une stimulation test précédée du SC par un intervalle de temps de 2 et 3 ms. Figure 25B : Amplitudes des PEM exprimées en pourcentage de la baseline, en fonction des intervalles de temps.	90
Figure 26 : Représentation du décours temporel du SICF. L'amplitude des PEM est exprimée en pourcentage de la baseline et en fonction des intervalles de temps entre les deux stimuli. Reproduit d'après Ziemann et al. (1998).	92

Figure 27 : Représentation des tailles d'effet et des intervalles de confiance des différentes études comparant le seuil moteur et la période de silence cortical de patients présentant une dépression majeure par rapport à des sujets contrôles. Reproduit d'après Radhu et al. (2013).	94
Figure 28 : Représentation des tailles d'effet et des intervalles de confiance des différentes études comparant le SICI et l'ICF de patients présentant une dépression majeure par rapport à des sujets contrôles. Reproduit d'après Radhu et al. (2013).	95
Figure 29 : Représentation schématique du phénomène d'adaptation à la couleur et de l'effet de la TMS.	120
Figure 30 : Paradigme d'amorçage et d'adaptation. Reproduit d'après Cattaneo et al. (2008).	122
Figure 31 : Amplitudes des SICI et ICF enregistrées sur le premier interosseux dorsal par rapport à la ligne de base, en fonction des mouvements observés. Reproduit d'après Strafella & Paus (2000).	124
Figure 32: Amplitudes des PEM en pourcentage de la réponse musculaire de base pour les SICI et les ICF en fonction de l'état des sujets. Reproduit d'après Abbruzzese et al. (1999).	126
Figure 33: Performances à la tâche de détection de mouvement pour des TMS single-pulses appliquées sur l'aire V5 ou sur le vertex pour une rTMS inhibitrice appliquée sur le vertex ou sur l'aire V5. Reproduit d'après Silvanto et al. (2008).	127
Figure 34 : Modifications de l'amplitude des PEM en fonction de l'émotion induite tristesse ou joie et de l'hémisphère stimulé. Reproduit d'après Tormos et al. (1997)	137
Figure 35 : Représentation des mini clips présentés aux sujets. Reproduit d'après Fecteau et al. (2008).	139
Figure 36 : Représentation des scores PANAS avec des boîtes à moustaches en fonction de l'émotion induite.	146

Figure 37 : Corrélation entre les scores PANAS et les amplitudes des SICI exprimées en pourcentage de changement par rapport à la baseline en fonction du Score PANAS obtenus pour l'émotion de tristesse.	147
Figure 38 : Corrélation entre les scores PANAS et les amplitudes des SICI exprimées en pourcentage de changement par rapport à la baseline en fonction du Score PANAS obtenus pour l'émotion de joie.	148
Figure 39 : Représentation du protocole standardisé de saccades. Reproduit d'après Antoniadès et al. (2013).	156

Table des Tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif des moyennes et erreurs standards des latences et des erreurs en fonction du type de saccade et des sessions.	78
Tableau 2 : Récapitulatif des moyennes et erreurs standards des latences et des erreurs pour les différents types de saccades, en fonction des sessions et du type de stimulation.....	81
Tableau 3 : Valeurs des mesures d’excitabilité corticale en fonction de jour de traitement, de l’hémisphère stimulé, et de la réponse au traitement..	116

Table des Box

Box 1 : Définition de l’aMT et du rMT	33
Box 2 : Un contrôle latéralisé du CPFDL ?	51
Box 3 : Définition du Réflexe H et des F-waves.....	125
Box 4 : Définition de la tDCS	128
Box 5 : Résumé des effets de l’émotion sur les PEM	138

Liste des abréviations utilisées

ACC :	Anterior Cingulate Cortex/Cortex Cingulaire Antérieur
aMT :	Active Motor Threshold/Seuil Moteur Actif
ANOVA :	Analyse de la variance
ANSM:	Agence Nationale pour la Santé Mentale
AS :	Antisaccades
BDI :	Beck Depression Inventory
CPFDL :	Cortex Préfrontal Dorso-Latéral
CPP :	Comité de Protection des Personnes
CS :	Colliculus Supérieur
CSP :	Cortical Silent Period/Période de Silence Cortical
DSM :	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECT :	Electroconvulsivo-thérapie
EEG :	Electroencéphalographie
ESR :	Emotional Self Rating
FEF :	Frontal Eye Field /Champ Oculaire Frontal
GABA :	Acide gamma-amino butyrique
ICF :	Intra Cortical Facilitation/Facilitation Intracorticale
IMAO :	Inhibiteur de la MonoAminase Oxydase
IRM(f) :	Imagerie par Résonance Magnétique (fonctionnelle)
ISI :	Inter Stimulus Interval/Intervalle Inter-stimulus
ISRS :	Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine
iTBS :	intermittent Theta-burst Stimulation/Stimulation theta-burst intermittente
LICI :	Long Intra Cortical Inhibition/Inhibition Intracorticale Longue
MADRS :	Montgomery and Asberg Depression Scale
M1 :	Cortex Moteur Primaire
NIMH :	National Institute of Mental Health

NMDA :	N-méthyl-D-aspartate
NS :	Non-saccade
OMS :	Organisation Mentale de la Santé
PANAS :	Positive and Negative Affect Schedule
PEF :	Parietal Eye Field/Champ Oculaire Pariétal
PEM :	Potential Evoqué Moteur
PS :	Prosaccade
rMT :	Resting Motor Threshold/Seuil Moteur au Repos
rTMS :	Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation/Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétée
SC :	Stimulus conditionnant
SEF :	Supplementary Eye Field/Champ Oculaire Supplémentaire
SICF :	Short Intra Cortical Facilitation/Facilitation intracorticale courte
SICI :	Short Intra Cortical Inhibition/Inhibition intracorticale courte
SPAN :	Saccades Pro/Anti/Non-
SPANémo :	Saccades Pro/Anti/Non- et visages émotionnels
ST :	Stimulus Test
STAI :	State Trait Anxiety Inventory
TBS :	Theta-burst Stimulation
tDCS :	Transcranial Direct Current Stimulation/ Stimulation transcrânienne à courant direct
TEIQue :	Trait Emotional Inventory Questionnaire
TMS :	Transcranial Magnetic Stimulation/Stimulation Magnétique Transcrânienne
V1 :	Cortex Visuel Primaire

Introduction Générale

La dépression et le trouble bipolaire sont des pathologies invalidantes et chroniques constituant un problème de santé publique majeur. Si le diagnostic d'épisode dépressif ou maniaque est en pratique aisé, celui de trouble bipolaire reste difficile. Souvent confondu avec d'autres pathologies, il faudrait en moyenne plus de dix ans pour établir le « bon » diagnostic. La pharmacorésistance, l'absence d'amélioration thymique suite à un traitement antidépresseur adapté, s'ajoute à la difficulté du traitement des troubles de l'humeur. Ce dernier point est loin d'être trivial puisque des études estiment que plus de 30 % des patients traités s'avèreraient pharmacorésistants. Aussi, dans le but de pallier cette difficulté, des alternatives thérapeutiques non médicamenteuses ont vu le jour, comme la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS).

L'évaluation des symptômes pour diagnostiquer le trouble et mesurer l'efficacité des traitements se base essentiellement sur des échelles cliniques, actuellement remises en cause pour leur caractère trop subjectif. Trouver des biomarqueurs objectifs plus sensibles que les échelles cliniques constitue un enjeu majeur pour la recherche en clinique, enjeu auquel nous avons tenté de répondre dans ce travail de thèse. Pour ce faire, nous avons choisi un outil psychophysique, l'étude des performances saccadiques, et un outil électrophysiologique, l'excitabilité corticale par stimulation magnétique transcrânienne. Ces deux outils fournissent respectivement des informations sur le fonctionnement du cortex préfrontal dorso-latéral (CPFDL) et sur la neurotransmission GABA/glutamergique, structure et mécanisme impliqués dans les troubles de l'humeur. Les performances saccadiques et l'excitabilité corticale semblent être des marqueurs *traits* des troubles de l'humeur, c'est-à-dire permettant de différencier patients et sujets contrôles. En revanche, très peu d'études ont analysé la pertinence de ces marqueurs comme marqueur *état*, c'est-à-dire pouvant objectiver l'amélioration des symptômes dépressifs des patients. Cette question revêt pourtant un enjeu crucial car elle permet de tester l'efficacité des traitements. Or, pouvoir déterminer, le plus tôt possible, si un traitement est efficace ou non, permet une meilleure prise en charge des patients. C'est à cette question principale que nous nous sommes intéressés.

Le document de thèse s'organise ainsi. Dans une première partie théorique (Cadre théorique générique), nous décrirons les troubles de l'humeur, et l'importance de leur étude du fait du nombre grandissant de personnes en souffrant dans tous les pays du monde, des problèmes de récidives, du risque de suicide et de la pharmaco-résistance (Chapitre 1 : Les troubles de l'humeur). Sera abordée ensuite la stimulation magnétique transcrânienne (TMS). D'abord comme outil permettant de mieux comprendre le fonctionnement cérébral, puis comme traitement dans le cadre des troubles de l'humeur (Chapitre 2 : La stimulation magnétique transcrânienne).

Dans une seconde partie (Cadres théoriques spécifiques et expérimentations), expérimentale avec une part théorique, nous décrirons les études menées au cours de cette thèse sur la recherche des biomarqueurs liés à l'oculométrie et l'excitabilité corticale, avec, à chaque fois, une introduction théorique spécifique à la problématique de l'expérience. Le premier chapitre (Chapitre 3 : Les performances saccadiques, un biomarqueur des troubles de l'humeur ?) sera centré sur l'oculométrie, et montrera que les performances saccadiques, plus précisément celles liées aux antisaccades, permettent de distinguer les patients de sujets contrôles (marqueur trait) et d'objectiver l'amélioration thymique (marqueur état) de patients bipolaires traités par rTMS facilitatrice (iTBS) ciblant le cortex CPFDL gauche (étude « Dep-Bip »). L'effet d'une seule séance de stimulation magnétique transcrânienne répétée ciblant le cortex préfrontal dorso-latéral de sujets sains sur les performances saccadiques sera exposé dans la seconde étude (« NeuroMod »). Ce chapitre confirme l'utilisation de l'oculométrie (performances en anti-saccades) comme marqueur trait des troubles de l'humeur et, pour la première fois comme marqueur état de ces troubles, et comme marqueur de l'effet neuromodulateur d'une séance de rTMS.

Dans le chapitre suivant (Chapitre 4 : L'excitabilité corticale, un biomarqueur des troubles de l'humeur ?), la pertinence des mesures d'excitabilité corticale comme biomarqueur des troubles de l'humeur sera évaluée. Nous nous intéresserons tout particulièrement aux mesures d'inhibition/facilitation intracorticale et à la période de silence cortical, reflets de la neurotransmission GABA/glutamate. Nous montrerons que l'excitabilité corticale ne permet pas d'objectiver l'amélioration thymique de patients bipolaires traités par iTBS ciblant le CPFDL gauche (étude « Dep-Bip »), ni l'amélioration thymique de patients en dépression unipolaire traités par injection de kétamine (étude « KétaDep »). Les données obtenues ne

permettent pas d'entendre l'excitabilité corticale comme un réel marqueur du trouble de l'humeur. Mais cette absence de résultat pourrait s'expliquer par la non prise en compte d'un facteur important, intrinsèque au sujet : le facteur « State-Dependency », c'est-à-dire la dépendance de l'impact cérébral de la stimulation TMS à « l'état » neurocognitif du sujet au moment de la stimulation. Cette problématique, encore trop ignorée dans les études TMS, pourrait expliquer une part de la variabilité intra-sujet et inter-sujets des mesures d'excitabilité corticale systématiquement observée. L'impact du « State-Dependency » sur les mesures d'excitabilité corticale sera testé dans nos expériences en manipulant l'âge et l'état cognitif des sujets (étude 1 : « Mémoire de travail et Vieillesse », ou leur état émotionnel (étude 2 : « InducEmo »). Nous constaterons que la mesure d'inhibition intracorticale, mesure d'intérêt dans le cadre des troubles de l'humeur, est très sensible à l'état des sujets, apportant un élément de plus pour expliquer l'absence de résultats sur les mesures d'excitabilité corticale réalisées chez les patients.

La Discussion Générale résumera les apports et limites de notre travail. Puis nous questionnerons plus longuement le recours à la réactivité du cortex moteur pour évaluer l'excitabilité corticale du patient dépressif, déterminer les intensités de stimulation des cures rTMS, et plus généralement modéliser le principe de la cure rTMS. Nous présenterons une étude TMS-EEG (« Mapping dynamical properties of cortical microcircuits using robotized TMS and EEG ») mettant en évidence une réactivité singulière du cortex moteur en comparaison à celle des autres cortex et notamment du CPFDL.

Une brève Conclusion Générale permettra de mettre l'accent sur les perspectives d'études qu'ouvre une telle thématique de recherche, encore peu explorée.

Ce document contient neuf annexes, les sept premières sont des compléments d'informations aux études décrites dans ce travail. La huitième expose brièvement les résultats d'une étude (« Centre-Expert ») comparant les performances saccadiques de patients bipolaires (i) en phase euthymique et (ii) en phase dépressive, aux performances de sujets contrôles. La neuvième et dernière annexe (« Etude en EEG et en excitabilité corticale de la plasticité induite par une stimulation iTBS du cortex moteur chez des sujets présentant un diabète de type 2, et des sujets non diabétiques ») expose les résultats préliminaires de l'analyse EEG que j'ai pu effectuer pendant mon séjour de six mois au sein du Beth Israel Deaconess Medical Center, sous la direction du Pr. Alvaro Pascual-Leone et du Dr Mouhsin Shaffi.

PARTIE 1 :

Cadre théorique générique

**Les troubles de l'humeur et la stimulation magnétique
transcrânienne.**

Chapitre 1 : Les troubles de l'humeur

Objectifs : Présenter la dépression unipolaire et le trouble bipolaire, les symptômes, l'étiologie des troubles et les difficultés rencontrées lors du diagnostic et des traitements.

La dépression et le trouble bipolaire sont des pathologies invalidantes et chroniques constituant un problème de santé publique majeure. En effet, selon un rapport récent de l'organisation mondiale de la santé, la dépression sera en 2020 la deuxième cause de handicap mondial et de mort prématurée, après les troubles cardiovasculaires (Ferrari et al., 2013). Le trouble bipolaire est actuellement considéré comme la sixième cause de handicap mondial par année de vie dans la population des 15 à 44 ans (Geoffroy, Bellivier, & Henry, 2014). Dans ce chapitre nous décrirons dans un premier temps les symptômes cliniques de la dépression majeure unipolaire et des troubles bipolaires (I. Généralités et aspects cliniques des troubles de l'humeur), puis nous présenterons les déficits cognitifs et émotionnels existant dans les troubles de l'humeur en faisant le lien avec les hypothèses étiologiques des troubles de l'humeur (II. Déficiences comportementales et hypothèses étiologiques des troubles de l'humeur). Nous terminerons ce chapitre en présentant les difficultés rencontrées dans le diagnostic et dans le traitement des troubles de l'humeur (III. Des difficultés pour les praticiens).

I. Généralités et aspects cliniques des troubles de l'humeur

I.1. La dépression unipolaire

La dépression unipolaire est un trouble de l'humeur qui se caractérise selon le DSM IV-TR (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision, fourth edition) par l'existence, pendant au moins deux semaines, de cinq symptômes parmi les neuf suivants : humeur dépressive, diminution de l'intérêt et du plaisir (anhédonie), modification du poids et de l'appétit, troubles du sommeil, agitation ou ralentissement psychomoteur, état de grande fatigue et de perte d'énergie (asthénie), sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive, troubles de la concentration, et idées suicidaires. La dépression majeure est une pathologie invalidante et chronique qui tend à récidiver dans la moitié des cas. La dépression est considérée comme le « mal du siècle ». L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime que plus de 340 millions de personnes seraient atteintes de cette pathologie dans le monde. La chronicité potentielle de cette pathologie, son caractère invalidant et le nombre de suicides engendrés font de cette maladie un problème de santé publique majeur.

1.2. Le trouble bipolaire

Les premières descriptions du trouble bipolaire actuel remontent au milieu du XIX^{ème} siècle avec les travaux des aliénistes français, Falret et Baillarger notamment. Kraepelin précisa la description de la « psychose maniaco-dépressive » dans la sixième édition de son Traité de psychiatrie en 1899. Actuellement, le trouble bipolaire est défini comme une pathologie récurrente de l'humeur caractérisée par une alternance de phases maniaques et de phases dépressives entrecoupées de périodes de rémission constituant la phase euthymique. Le DSM IV-TR définit la phase maniaque comme l'apparition d'une humeur anormalement élevée pendant une période d'au moins une semaine, associée à la présence d'au moins trois symptômes parmi les suivants : idées mégalomaniaques, troubles du sommeil, logorrhées, fuite des idées, distractibilité et augmentation de l'activité psychomotrice. Les symptômes de la phase dépressive du trouble bipolaire sont les mêmes que ceux de la dépression unipolaire. En phase euthymique, les patients seraient, a priori, indemnes de tout symptôme clinique.

Selon les classifications actuelles, il existe différents sous-types de troubles bipolaires (Figure 1). En pratique, les trois premiers sous-types - trouble bipolaire de type 1, 2 ou 3 - sont surtout utilisés. Le trouble bipolaire de type 1 est défini par la présence d'épisodes maniaques spontanés et d'épisodes dépressifs clairement identifiables. Le trouble bipolaire de type 2 se caractérise par la présence d'un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs et d'au moins un épisode hypomaniaque spontané (d'une durée plus courte et de moindre intensité que l'épisode maniaque). Le type 3 est caractérisé par la survenue d'épisodes maniaques ou hypomaniaques induits par certains traitements, notamment antidépresseurs. Outre ces sous-types cliniques particuliers, le trouble bipolaire peut également se manifester sous la forme d'états mixtes, les patients présentant, dans ce cas, une co-occurrence de symptômes maniaques et dépressifs, ou de cycles rapides, définis par la survenue d'au moins quatre épisodes (dépressif, maniaque, hypomaniaque et état mixte) pendant une période de douze mois.

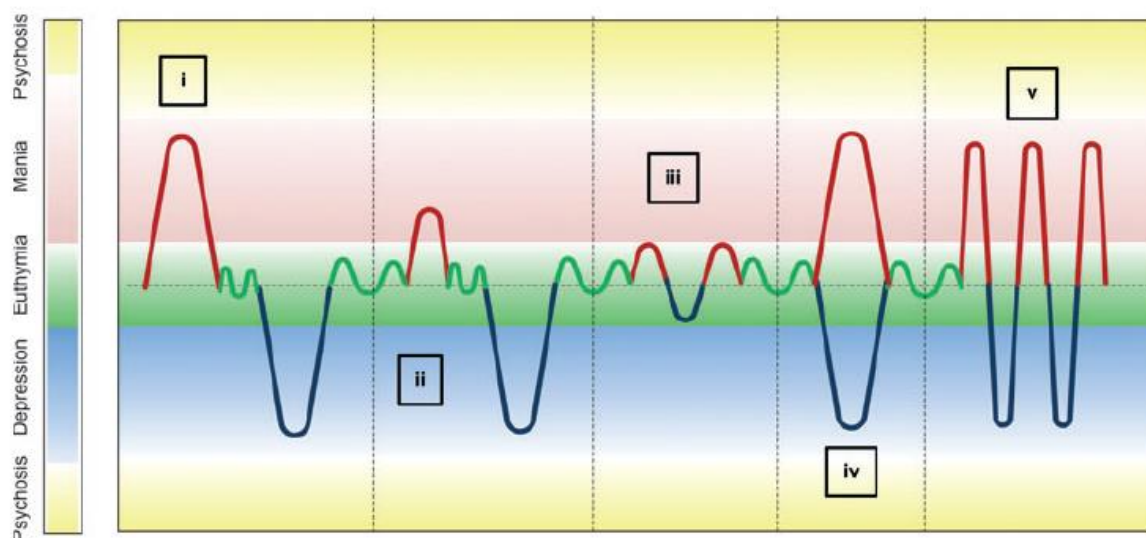


Figure 1 : Représentation schématique des cinq sous-types de troubles bipolaires (i : trouble bipolaire de type 1, ii : trouble bipolaire de type 2, iii : trouble bipolaire de type 3, iv : état mixte, v : trouble bipolaire à cycle rapide). Les phases maniaques ou hypomaniaques sont représentées en rouge, les phases dépressives en bleu, et les phases euthymiques en vert. Reproduit d'après Malhi, Bargh, Cashman, Frye, et Gitlin (2012).

Ce trouble de l'humeur représente actuellement la sixième cause de handicap mondial, sa prévalence serait de 1,7 % de la population générale, rapporté à la population française, ce trouble touche plus d'un million de personnes (Rouillon, 2009).

Après avoir abordé les descriptions cliniques des troubles de l'humeur et leur importance dans la population, nous allons maintenant décrire l'étiologie de ces troubles. Tout en considérant l'importance des facteurs psychologiques et sociaux dans le déclenchement des troubles de l'humeur, nous nous concentrerons ici exclusivement sur les hypothèses biologiques.

II. Déficits comportementaux et hypothèses étiologiques des troubles de l'humeur

Les troubles de l'humeur sont caractérisés par de nombreux déficits cognitifs et émotionnels sous-tendus par des dysfonctionnements corticaux, sous-corticaux, ainsi que par des altérations des mécanismes de neurotransmission. Nous aborderons donc dans un premier temps les déficits cognitifs puis les déficits émotionnels en présentant leurs sous-bassements cérébraux. Enfin, nous nous intéresserons aux déficits de « communication » entre les

différentes structures en présentant les anomalies de la substance blanche et les dérégulations des systèmes de neurotransmission.

II.1. Déficits cognitifs

Les études conduites chez les patients présentant des troubles de l'humeur ont très généralement montré chez ceux-ci un déclin progressif des fonctions cognitives et notamment des fonctions exécutives. Rappelons ici que le rôle majeur des fonctions exécutives est de permettre une organisation flexible et adaptative du comportement lorsqu'une tâche nécessite la mise en œuvre de processus contrôlés tels que l'attention, la manipulation mentale, la mise en place de stratégie, la planification ou encore l'inhibition. Snyder (2014) a réalisé une méta-analyse de 113 études portant sur les déficits des fonctions exécutives présents dans la dépression majeure unipolaire. Les tests évaluaient différents aspects des fonctions exécutives comme les capacités d'inhibition (test de Stroop, test de Hayling), de shifting (Trail Making Test, test des cartes de Wisconsin), de mise à jour (test de mémoire n-back), de mémoire de travail verbale et visuo-spatiale (empan envers et endroit), de planification (tour de Londres), et de fluence verbale (sémantique et phonologique). La méta-analyse met en évidence des performances altérées pour tous les tests impliquant les fonctions exécutives ($d = 0.32 - 0.97$). Snyder met de plus en évidence que ces déficits semblent corrélés positivement avec la sévérité des symptômes dépressifs.

Dans le trouble bipolaire des déficits ont également été mis en évidence pendant les phases symptomatiques. Ainsi les patients présentant des troubles bipolaires présenteraient également des performances altérées dans les tâches mettant en jeu les fonctions exécutives (Arts, Jabben, Krabbendam, & Van Os, 2008 ; Kurtz & Gerraty, 2010 ; Langenecker, Saunders, Kade, Ransom, & McInnis, 2010 ; Martínez-Arán et al., 2004 ; Robinson et al., 2006; Torres, Boudreau, & Yatham, 2007). De plus, ces déficits ne seraient pas seulement observés pendant les phases symptomatiques, mais seraient également présents en période de rémission. Ainsi, Robinson et al. (2006) ont réalisé une méta-analyse de 26 études évaluant la présence de déficits cognitifs durant la phase euthymique et montrent un déficit marqué pour les tâches mettant en jeu les fonctions exécutives chez les patients bipolaires euthymiques par rapport à des sujets contrôles ($d > 0.8$). Cette méta-analyse suggère donc que le déficit des fonctions exécutives serait un marqueur trait du trouble bipolaire.

Des études ont comparé les déficits des fonctions exécutives observés dans la dépression unipolaire et dans les troubles bipolaires mais les résultats se révèlent très hétérogènes. En effet, si certaines études montrent que les patients bipolaires en phase dépressive présentent davantage de déficits que les patients présentant une dépression unipolaire (Borkowska & Rybakowski, 2001 ; Wolfe, Granholm, Butters, Saunders, & Janowsky, 1987) d'autres études montrent, à l'inverse, que les patients unipolaires sont plus déficitaires que les patients bipolaires (Taylor Tavares et al., 2007). Enfin d'autres études ne mettent pas en évidence de différence entre les deux populations (Sweeney, Kmiec, & Kupfer, 2000). Il est donc difficile de considérer la prédominance des déficits cognitifs dans l'une ou l'autre de ces populations compte tenu de l'hétérogénéité des résultats, qui peut être liée aux différences entre les tests utilisés, ou encore, aux caractéristiques cliniques et démographiques des patients étudiés.

Il a été démontré chez le sujet sain que les fonctions exécutives sont en majeure partie sous-tendue par l'activation des aires frontales. Compte tenu de l'altération des fonctions exécutives dans les troubles de l'humeur, intéressons-nous maintenant aux anomalies structurelles et fonctionnelles du cortex préfrontal dans les troubles de l'humeur.

Dans la dépression unipolaire, l'hypométabolisme du CPFDL est l'un des résultats les plus robustes, lorsque l'activité du CPFDL est mesurée dans une condition de repos (Abou-Saleh, Al Suhaili, Karim, Prais, & Hamdi, 1999 ; Baxter et al., 1989 ; Bench, Frackowiak, & Dolan, 1995 ; Biver et al., 1994 ; Galynker et al., 1998 ; Hurwitz et al., 1990). De plus, pendant la réalisation de tâches impliquant le CPFDL, les études mettent en évidence une activation plus marquée du CPFDL pour les patients que pour les sujets contrôles. Ainsi, Fitzgerald et al. (2008) ont étudié les activations cérébrales lors de la réalisation de tests mettant en jeu des capacités de planification (tour de Londres), et de mémoire de travail (n-back). Les résultats en IRMf révèlent que les patients en dépression présentent des activations du CPFDL droit plus marquées que les contrôles pendant la réalisation des tests. Wagner et al. (2006) en utilisant un test de Stroop mettent en évidence une hyperactivité du CPFDL gauche chez les patients par rapport aux sujets contrôles.

Dans les troubles bipolaires, les études s'accordent également sur un hypométabolisme de CPFDL (Baxter et al., 1989 ; Buchsbaum et al., 1986 ; Dunn et al., 2002 ; Krüger, Seminowicz, Goldapple, Kennedy, & Mayberg, 2003), et également sur une réduction du volume cérébral du CPFDL (Drevets et al., 1997 ; Hirayasu et al., 1999 ; Lopez-Larson,

DelBello, Zimmerman, Schwiers, & Strakowski, 2002 ; Sax et al., 1999). Les études post-mortem mettent en évidence une diminution de la densité neuronale et de la densité de cellules gliales au niveau préfrontal (Rajkowska, Halaris, & Selemon, 2001). Les études en IRMf montrent un déficit du recrutement du CPFDL gauche pendant une tâche d'apprentissage verbal (Deckersbach et al., 2006), du CPFDL droit dans des tâches de mémoire de travail (Monks et al., 2004 ; Townsend, Bookheimer, Foland, Sugar, & Altshuler, 2010). L'étude de Townsend et al. (2010) a également mis en évidence que le déficit d'activation du CPFDL droit des patients par rapport aux sujets contrôles n'était pas différent en fonction des phases thymiques du trouble bipolaire (Figure 2).

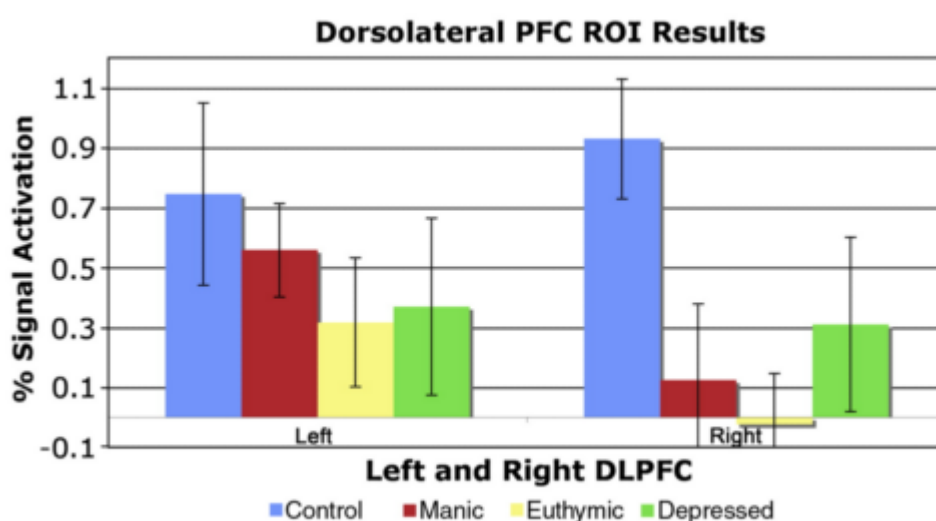


Figure 2 : Représentation des activations du CPFDL gauche (left) et du CPFDL droit (right) de sujets contrôle (bleu), de patients en phase maniaque (rouge), en phase euthymique (jaune) et en phase dépressive (vert) dans une tâche de mémoire de travail. Reproduit d'après Townsend et al. (2010).

Il semble donc y avoir un certain accord sur l'existence d'un hypométabolisme du CPFDL dans les troubles de l'humeur, qui pourrait être en lien avec une atrophie de la matière grise, et avec une diminution de la quantité neuronale que nous avons précédemment évoqués. Notons de plus que l'hypothèse de l'hypométabolisme du CPFDL est confortée par des études mettant en évidence une normalisation de ce déficit lors de la rémission clinique (Brody et al., 2001 ; Fales et al., 2009 ; Gyurak et al., 2015 ; Mayberg et al., 1999). Toutefois, il n'y a pas de consensus sur la latéralisation de l'hypométabolisme du CPFDL. Pour certaines études, les troubles de l'humeur seraient sous-tendus par un hypométabolisme spécifique à l'hémisphère gauche. Cet argument est conforté par l'observation d'états dépressifs après lésions du cortex préfrontal gauche. Certaines études en imagerie confirment cette hypothèse. Par exemple, Baxter et al. (1989) mettent en évidence dans une étude en tomographie par émission de

positons un hypométabolisme du CPFDL gauche dans la dépression unipolaire et le trouble bipolaire. Si ce résultat est également retrouvé dans plusieurs études (Martinot, Hardy, Feline, Huret, & Mazoyer, 1990; Mayberg et al., 1999 ; Trichard et al., 1995), il existe aussi des études mettant plutôt en évidence une hypoactivation du CPFDL droit chez les patients déprimés (Hurwitz et al., 1990). Beauregard, Paquette, et Levesque (2006) mettent également en évidence que la difficulté à inhiber des pensées tristes serait en lien avec une activation plus importante du cortex préfrontal gauche. Enfin, les résultats de Grimm et al. (2008) montrent un dysfonctionnement bilatéral de cortex préfrontal, avec une hypoactivité du cortex préfrontal gauche et une hyperactivité du cortex préfrontal droit. Il est donc difficile de conclure sur la question de l'asymétrie interhémisphérique fonctionnelle du CPFDL dans les troubles de l'humeur. Cette question était pourtant sous-tendue par les hypothèses de latéralisation des émotions. La première hypothèse, dite « hypothèse de l'hémisphère droit », suggère que l'hémisphère droit prédomine sur l'hémisphère gauche pour toutes les formes d'expression émotionnelle. La seconde hypothèse, « hypothèse de valence émotionnelle » suggère quant à elle que les émotions négatives seraient contrôlées par l'hémisphère droit, et les émotions positives par l'hémisphère gauche. Intéressons-nous donc maintenant aux déficits émotionnels des patients et à l'éventuelle latéralisation de ces déficits.

II.2. Défis émotionnels

Si les déficits cognitifs font partie intégrante des troubles de l'humeur, les déficits émotionnels en sont également une composante essentielle. Les patients souffrant d'un trouble de l'humeur présentent généralement des difficultés à réguler leurs émotions (Gruber, Harvey, & Gross, 2012) et une altération de la capacité à identifier et à discriminer les expressions faciales, qui semble persister durant les périodes de rémission, comme le montre la revue de Kohler, Hoffman, Eastman, Healey, et Moberg (2011). Ces patients présentent également un biais de négativité dans les tâches de mémoire, i.e., ils rappellent davantage d'items de valence négative que les sujets contrôles (Gur et al., 1992; Mogg, Bradley, & Williams, 1995). Le biais de négativité est également retrouvé pour des tâches attentionnelles. Ainsi pour une tâche de Stroop émotionnel, les patients en dépression ont des temps de réaction plus importants pour les mots de valence émotionnelle négative (Williams, Mathews, & MacLeod, 1996). De la même façon, les patients seraient plus facilement distraits par des mots à valence négative présentés durant une tâche de recherche visuelle (Rinck & Becker, 2005).

Trois théories ont été proposées pour expliquer les dérégulations émotionnelles : (i) une potentialisation des émotions négatives, (ii) une atténuation des émotions positives, ou (iii) une moindre sensibilité aux émotions quelles que soient leurs valences. Afin de trancher entre ces trois théories, Bylsma, Morris, et Rottenberg (2008) ont réalisé une méta-analyse des études comparant la réactivité émotionnelle de patients en dépression majeure à celle de sujets contrôles. Les résultats de cette méta-analyse mettent en évidence le fait que les patients dépressifs ont une réactivité émotionnelle positive plus faible que les sujets contrôles ($d = -0.53$). Ce premier résultat est en accord avec la théorie d'atténuation des émotions positives. Les résultats montrent également une réactivité émotionnelle négative plus faible pour les patients que pour les sujets contrôles ($d = -0.25$). Ce résultat s'oppose à la théorie de potentialisation des émotions négatives, selon laquelle les patients devraient avoir une réactivité émotionnelle négative plus importante que celles des contrôles. Compte tenu du fait que la réactivité émotionnelle positive et négative des patients apparaît réduite par rapport à celle des contrôles, les auteurs suggèrent que la dérégulation émotionnelle des patients serait due à une moindre réactivité émotionnelle, quelle que soit la valence des émotions.

D'un point de vue cérébral, Phillips, Ladouceur, & Drevets (2008), émettent l'hypothèse que la régulation émotionnelle serait sous-tendue par deux réseaux interconnectés. Le premier, appelé réseau ventral, comprend l'**amygdale**, l'insula, le striatum ventral ainsi que les régions ventrales du cortex préfrontal et du gyrus cingulaire antérieur. Ce réseau ventral permet l'identification des stimuli émotionnels, la production de réponses émotionnelles et la génération d'états émotionnels adaptés. À l'inverse, le réseau dorsal, incluant l'**hippocampe** et les régions dorsales du cortex préfrontal et du **gyrus cingulaire antérieur**, est responsable des processus cognitifs de plus haut niveau comme l'attention sélective, la planification et la régulation émotionnelle volontaire.

Voyons maintenant les anomalies structurelles et fonctionnelles de ces régions dans les troubles de l'humeur.

L'amygdale :

Les résultats des mesures du volume de l'amygdale des patients présentant une dépression unipolaire divergent. Certaines études montrent ainsi une diminution du volume de l'amygdale pour les patients par rapport aux contrôles, alors que d'autres ne mettent pas en

évidence de différence entre les deux groupes. Dans leur méta-analyse, Hamilton, Siemer, et Gotlib (2008) montrent que cette divergence serait liée à l'effet des traitements médicamenteux. Plus précisément, les auteurs montrent que seuls les patients ne prenant pas de traitement antidépresseur présenteraient une diminution du volume de l'amygdale, à l'inverse les patients traités auraient une amygdale de volume comparable à celui des sujets contrôles. Ce résultat suggère que les traitements antidépresseurs faciliteraient la neuro- ou gliogénèse de l'amygdale. Les données sur le métabolisme de l'amygdale convergent par ailleurs vers un hypermétabolisme de cette aire dans la dépression unipolaire en condition de repos (Drevets et al., 1992 ; Anand et al., 2005), et pendant des tâches impliquant la perception de stimuli émotionnels (Peluso et al., 2009 ; Sheline et al., 2001).

Le trouble bipolaire serait également associé à une hyperactivité amygdalienne (Arnone et al., 2012; Peluso et al., 2009 ; Sheline et al., 2001). Le volume de l'amygdale des patients serait, contrairement à ce qui est observé dans la dépression unipolaire, plus important chez les patients bipolaires que chez des sujets contrôles (Altshuler, Bartzokis, Grieder, Curran, & Mintz, 1998; Brambilla et al., 2003; Drevets et al., 1992 ; Strakowski et al., 1999). Les résultats sont toutefois très hétérogènes, plusieurs facteurs semblant pouvoir influencer le volume et l'activité de l'amygdale, comme le nombre d'épisodes dépressifs, leur sévérité, la rémission clinique.

L'hippocampe

Deux méta-analyses ont été réalisées sur les données publiées concernant le volume de l'hippocampe dans la dépression unipolaire et s'accordent sur une diminution significative et bilatérale du volume de l'hippocampe chez les patients déprimés unipolaires par rapport à des sujets contrôles (Campbell, Marriott, Nahmias, & MacQueen, 2004; Videbech & Ravnkilde, 2004). En revanche, dans le trouble bipolaire la majorité des études met en évidence un volume hippocampique relativement semblable à celui des sujets contrôles (Savitz & Drevets, 2009). Une méta-analyse plus récente comparant les différences cérébrales entre patients bipolaires et unipolaires propose de considérer le volume hippocampique comme une caractéristique permettant de distinguer les deux pathologies, compte tenu du fait que l'atrophie n'est présente que dans la dépression unipolaire (Kempton et al., 2011).

Le cortex cingulaire antérieur (ACC)

Les études mettent en évidence une diminution du volume de l'ACC pour les patients présentant une dépression unipolaire, et pour les patients présentant un trouble bipolaire, quelle que soit la phase thymique (Drevets, Bogers, & Raichle, 2002). Cette réduction volumétrique serait présente de façon bilatérale, mais prédominerait néanmoins dans l'hémisphère gauche (Hajek, Kozeny, Kopecek, Alda, & Höschl, 2008). Les études en imagerie fonctionnelle ont mis en évidence une hyperactivité de l'ACC dans la phase dépressive par rapport à la phase de rémission clinique (Drevets et al., 2002 ; Drevets, Savitz, & Trimble, 2008 ; Mayberg et al., 2005; Fox, Buckner, White, Greicius, & Pascual-Leone, 2012).

Pour faciliter la lecture, nous avons choisi de présenter les structures séparément, mais elles sont en réalité toute en communication les unes avec les autres via les grands faisceaux de fibres blanches et la neurotransmission. Nous allons à présent aborder ces dérégulations.

II.3. Synthèse sur l'implication neurophysiologique globale

Mayberg et al. (1999) ont montré que l'induction d'un état de tristesse chez des sujets sains provoquait une augmentation du volume sanguin cérébral dans le système limbique, et une diminution de celui-ci dans le CPFDL. Les auteurs ont en revanche observé un pattern opposé chez les patients en rémission après un épisode dépressif. Plus précisément, la rémission semble associée à une augmentation du volume sanguin cérébral dans les structures corticales incluant le CPFDL droit, et à une diminution de ce volume dans les structures limbiques. Les auteurs concluent ainsi à l'existence d'une corrélation négative entre les activations des structures corticales et des structures limbiques, et suggèrent une relation d'**inhibition mutuelle** entre les deux structures (Figure 3).

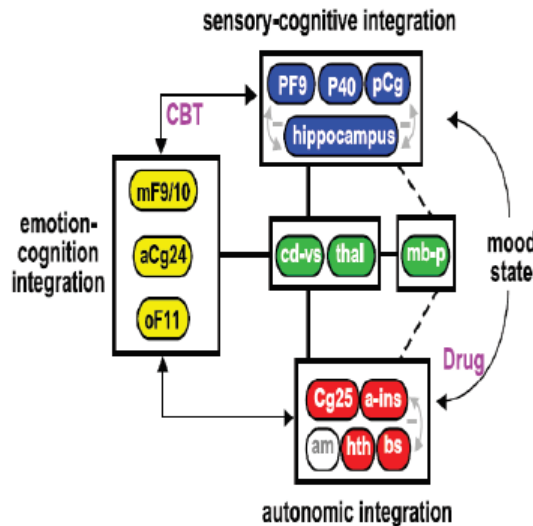


Figure 3 : Modèle de dérégulation cortico-limbique de Mayberg et collaborateurs. Reproduit d'après Seminowicz et al. (2004). Etat de tristesse et dépression sont associés à une diminution de l'activité des régions dorsales néocorticales (sensory-cognitive) et à une augmentation de l'activité des aires limbiques (autonomic). PF9 : CPFDL, P40 : cortex pariétal, Pcg : cortex cingulaire postérieur, mF : cortex préfrontal médian, aCg : cortex cingulaire antérieur, oF : cortex orbito-frontal, cd : striatum caudé ventral, thal : thalamus, mb-p : pont du tronc cérébral, Cg25 : cortex cingulaire antérieur subgénéral, a-ins : insula antérieure, am : amygdale, hth : hypothalamus, bs : tronc cérébral.

Selon Brambilla et al. (2004), une interruption dans la **transmission interhémisphérique** pourrait également être à l'origine des déficits cognitifs et émotionnels observés chez les patients. La communication interhémisphérique est assurée par le corps calleux, grand faisceau de fibres blanches qui relie entre elles les zones homologues ou non de chaque hémisphère. Une diminution du volume de ce faisceau, qui pourrait être causée par une démyélinisation des fibres, a été observée dans la dépression unipolaire (Lyo et al., 2002) et dans le trouble bipolaire (Arnone, McIntosh, Chandra, & Ebmeier, 2008 ; Atmaca, Ozdemir, & Yildirim, 2007 ; Paolo Brambilla et al., 2003 ; Coffman, Bornstein, Olson, Schwarzkopf, & Nasrallah, 1990). Une étude en imagerie par tenseur de diffusion (DTI) menée par Yurgelun-Todd, Silveri, Rohan, et Pimentel (2007) chez les patients présentant un trouble bipolaire précise que la modification volumétrique de la matière blanche se focaliserait au niveau du genou du corps calleux.

Ces différentes structures communiquent entre elles par des systèmes de neurotransmetteurs, et nous allons voir à présent que les troubles de l'humeur sont en lien avec des dérégulations de neurotransmission.

Les premières hypothèses étiologiques de la dépression étaient des hypothèses monoaminergiques. Dans ce cadre les troubles de l'humeur seraient en lien avec une diminution de la **neurotransmission monoaminergique**, et plus particulièrement de la sérotonine et de la noradrénaline (Schildkraut, Gordon, & Durell, 1965). Ces hypothèses reposaient entre autres sur les mécanismes d'action des antidépresseurs qui permettraient une

augmentation des monoamines, soit en inhibant la recapture neuronale (e.g., les antidépresseurs imipraminiques ou encore les ISRS : inhibiteurs sélectif de recapture de la sérotonine), soit en inhibant leur dégradation (e.g., les IMAO : inhibiteurs de la monoaminase oxydase, enzyme responsable de la dégradation des monoamines). Toutefois, l'hypothèse monoaminergique ne suffit pas car, si tel était le cas la prise d'antidépresseurs engendrerait une amélioration thymique immédiate compte tenu de l'augmentation immédiate de la neurotransmission monoaminergique. Or, l'amélioration thymique n'est pas observable avant quinze jours de traitement en moyenne. Cela suggère qu'il existe un réseau plus complexe à l'origine de la dépression.

Plus récemment de nouvelles hypothèses ont été proposées pour comprendre les modifications neurobiologiques sous-tendant les troubles de l'humeur, qui mettent en avant le rôle des **aminoacides GABA et glutamate**. En faveur de ces hypothèses, on peut citer le constat d'une réduction de volume des régions frontales qui serait liée à une diminution de taille et de densité des cellules gliales témoignant d'une vulnérabilité cellulaire, et impliquant la neurotransmission GABA/glutamate, compte tenu du rôle de ces transmetteurs dans l'excitotoxicité.

Pour étayer ces hypothèses, plusieurs études ont été réalisées utilisant la spectroscopie par résonance magnétique pour quantifier les niveaux de glutamate dans le cerveau de patients présentant des troubles de l'humeur. Yüksel et Öngür (2010) ont réalisé une revue de ces études publiées entre 2000 et 2009 et montrent que dans le cadre de la dépression majeure, sur les onze études incluses dans leur revue, neuf mettent en évidence une réduction de taux de Glx (défini comme le niveau de glutamate et de glutamine) dans le cortex cingulaire antérieur, le CPFDL gauche, le cortex préfrontal dorsomédian, le cortex préfrontal ventromédian, l'amygdale et l'hippocampe. Les deux autres études ne montrent pas de différences ou au contraire une augmentation du taux de Glx. Dans le trouble bipolaire, six études sur neuf reportent une augmentation du taux de Glx (dans le cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal médian, le cortex préfrontal dorso-latéral, le cortex occipito-pariétal, le cortex occipital, l'insula et l'hippocampe) chez les patients bipolaires par rapport aux sujets contrôles, indépendamment de la phase thymique des patients. La septième étude ne rapporte pas la comparaison globale entre patients et contrôles et montre que seuls les bipolaires à cycle rapide ont un taux de Glx plus important. Les deux autres études ne montrent pas de

différence entre patients et contrôles. L'augmentation du taux de Glx dans le trouble bipolaire a également été retrouvée dans une méta-analyse plus récente réalisée sur 34 études (Gigante, Bond, Lam, Young, & Yatham, 2012).

Dans une revue portant sur le GABA dans les troubles de l'humeur, Petty (1995) met en évidence une diminution du taux de GABA dans le liquide céphalorachidien de patients par rapport à des sujets contrôles, et une diminution du taux de GABA dans le plasma de patients présentant une dépression unipolaire, en phase symptomatique, mais aussi en phase de rémission ; ainsi que dans le trouble bipolaire quelle que soit la phase thymique. Bhagwagar et al. (2007) montrent, dans une étude en spectroscopie, une concentration de GABA dans le cortex occipital, plus faible pour des patients en rémission d'une dépression unipolaire ou bipolaire par comparaison à des sujets contrôles, suggérant que la diminution de ce neurotransmetteur persiste au delà des phases symptomatiques. Par ailleurs, une étude récente fait également le lien entre concentration du GABA dans le cortex cingulaire antérieur et volume hippocampique (Abdallah et al., 2015) en montrant une diminution significative du volume de l'hippocampe chez les patients déprimés majeurs ayant une concentration faible de GABA par rapport aux patients en dépression majeure présentant une concentration plus élevée de GABA par comparaison aux sujets contrôles. Cette étude est la première à mettre en évidence une association directe entre les déficits structurels et les déficits de neurotransmission GABAergique.

Différents traitements sont proposés pour lutter contre la dépression et le trouble bipolaire, comme les antidépresseurs ou les thymorégulateurs. Malgré une connaissance de plus en plus approfondie des mécanismes en jeu dans les troubles de l'humeur, nous allons voir deux difficultés majeures dans le traitement de ces pathologies.

III. Des difficultés pour les praticiens ...

III.1. ... pour établir le diagnostic

Si le diagnostic d'épisode dépressif ou maniaque est en pratique aisé, celui de trouble bipolaire reste difficile, notamment lorsque le clinicien est face à un épisode dépressif, comme l'illustre une enquête menée par Lish, Dime-Meenan, Whybrow, Price, et Hirschfeld (1994). Dans cette enquête, le délai de diagnostic de trouble bipolaire apparaît très long : environ 10 ans dans 36 % des cas, et nécessite au moins trois consultations avant d'être établi. De plus,

les traitements sont généralement tardifs et peu adéquats au début de la pathologie, or l'utilisation du traitement adapté conditionne la qualité du pronostic. En effet, seuls 39 % des adolescents présentant un trouble bipolaire sont traités et les traitements sont adéquats pour seulement 1/3 d'entre eux. 36 % des patients ne recevront le traitement adéquat qu'après 10 ans d'évolution. Le délai pour la pose de diagnostic peut s'expliquer par trois problèmes principaux : (i) l'âge de début précoce des troubles, alors souvent confondus avec une entrée dans la crise d'adolescence, (ii) l'absence de phase maniaque dans les premières années du trouble, souvent reconnu et traité comme une dépression majeure unipolaire et (iii) une comorbidité anxieuse provoquant des erreurs de diagnostic. Parmi les erreurs de diagnostic, l'enquête menée par Hirschfeld, Lewis, et Vornik (2000) met en évidence que le trouble bipolaire est souvent diagnostiqué à tort comme une dépression unipolaire, des troubles anxieux, une schizophrénie, un trouble de personnalité « borderline » ou antisocial, des problématiques d'abus ou de dépendance à l'alcool ou encore comme un trouble schizo-affectif. L'évaluation des symptômes pour diagnostiquer le trouble peut s'appuyer sur des échelles cliniques toutefois souvent remises en cause pour leur caractère trop subjectif ou leur faible fiabilité inter- et intra-évaluateurs (Bondolfi et al., 2010). Un enjeu majeur pour améliorer le diagnostic des troubles de l'humeur passe donc par le développement de **biomarqueurs objectifs**, c'est-à-dire de caractéristiques mesurées de façon objective reflétant les processus biologiques normaux ou pathologiques et les réponses à une intervention thérapeutique (Biomarker Definition Working Group, 2001). Nous verrons dans la deuxième partie de cette thèse que les performances en anti-saccades et les mesures d'excitabilité corticale pourraient être deux biomarqueurs objectifs permettant d'améliorer le diagnostic des troubles de l'humeur.

III.2. ... pour parvenir à la rémission

La rémission clinique de tous les symptômes dépressifs est l'objectif des traitements antidépresseurs. Cet objectif est primordial puisque la persistance de symptômes résiduels après un épisode dépressif constitue l'un des facteurs pronostic d'une mauvaise évolution du trouble. En effet, la persistance des symptômes augmente considérablement les risques de rechutes et de récurrences d'épisodes dépressifs. Ainsi, l'étude de Paykel et al. (1995) met en évidence que la récurrence d'un épisode dépressif surviendrait pour 76 % des patients ayant gardé une symptomatologie résiduelle au cours des dix mois suivant un épisode. Ce taux est réduit à 25 % pour les patients en totale rémission clinique après le premier épisode dépressif.

Cependant, la rémission symptomatique n'est pas l'évolution la plus fréquente. Seul 36.8 % des patients étant en rémission après 12 semaines de traitement antidépresseur. Le taux de rémission tend de plus à décliner avec le nombre de traitement pris, chutant ainsi à 13 % après la prise d'un quatrième traitement. La pharmacorésistance est donc un phénomène fréquent contre lequel il faut lutter. Pour ce faire, la recherche clinique a donc pour objectif de développer des **alternatives thérapeutiques non médicamenteuses**. Une des alternatives est l'électroconvulsivo-thérapie. Même si les conditions de sa mise en œuvre apparaissent bien meilleures aujourd'hui en termes de sécurité et d'efficacité, elle reste toujours associée à des effets secondaires cognitifs, comme par exemple des problèmes d'ordre mnésique. Une autre alternative a donc été développée, la stimulation magnétique transcrânienne (TMS, pour l'acronyme anglais Transcranial Magnetic Stimulation).

Dans le chapitre suivant nous allons décrire la stimulation magnétique transcrânienne, son impact au niveau neuronal, puis terminerons par son efficacité dans le traitement de la dépression

Chapitre 2 : La Stimulation Magnétique Transcrânienne

Objectifs : Présenter la stimulation magnétique transcrânienne (TMS), ses mécanismes d'action et ses différentes applications en neurosciences fondamentale et clinique.

Nous venons de voir que la TMS est proposée comme une alternative thérapeutique non médicamenteuse pour traiter la dépression unipolaire ou la phase dépressive du trouble bipolaire. Nous verrons au sein de ce chapitre les différents protocoles utilisés dans ce cadre et leur efficacité respective. Avant d'aborder ce point, il nous paraît nécessaire de définir ce qu'est la TMS et par quels mécanismes elle agit. Nous présenterons la technique, depuis sa mise au point en 1885 à son utilisation actuelle (I. Bref historique), puis les mécanismes neuronaux via lesquels la TMS induit son effet (II. Principes techniques et mécanismes physiologiques de la TMS). Nous verrons ensuite que la TMS, parce qu'elle permet d'agir de manière causale sur l'activité cérébrale, est un outil intrinsèquement heuristique (III. Deux heuristiques d'application de la TMS) en neurosciences fondamentale (III.1. La TMS, un outil pour mieux comprendre le cerveau) et en recherche clinique (III.2. La TMS, une alternative thérapeutique pour traiter la dépression). Nous constaterons que la TMS a une efficacité modérée dans le traitement de la dépression qui pourrait être expliquée pour une part par un problème d'ordre méthodologique : le choix de l'intensité de stimulation. En effet, l'intensité des stimulations ciblant le cortex préfrontal dorso-latéral, zone ciblée pour le traitement de la dépression, est choisie en fonction de la réactivité du cortex moteur. Or, dans une recherche récente utilisant le couplage TMS-EEG, nous mettons en évidence une réactivité singulière du cortex moteur par rapport aux autres aires cérébrales, et notamment au CPF DL (Harquel, Beynel et al., submitted). De ce fait, l'intensité de stimulation appliquée sur le CPF DL pourrait être biaisée, expliquant ainsi l'effet modéré de la TMS comme traitement de la dépression. Ce résultat sera exposé et discuté dans la discussion générale.

I. Bref Historique

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est une technique de stimulation cérébrale non invasive qui repose sur le principe d'induction électro-magnétique décrit par Faraday en 1831. Selon ce principe, lorsqu'un courant électrique de haute intensité et rapidement variable passe dans une bobine constituée de fil de cuivre, il génère un champ magnétique perpendiculaire au plan de la bobine. Le champ magnétique induit à son tour un courant électrique secondaire dans tout conducteur à sa portée, ici le tissu cérébral.

Il revient à D'Arsonval (1896) d'utiliser pour la première fois la technique de stimulation magnétique chez l'homme. Les participants introduisaient leur tête dans une bobine magnétique, dont la décharge déclenchait chez eux la perception de points lumineux (phosphènes). Un demi-siècle plus tard, les bobines sont appliquées sur les muscles et les nerfs périphériques induisant une contraction musculaire (Bickford & Fremming, 1965). La technique de TMS, telle que nous la connaissons actuellement, sera mise au point par Barker, Jalinous, et Freeston (1985). Dans leur première démonstration, la bobine était appliquée sur le cortex moteur ; le courant électrique induit dépolarisait les motoneurones, ce qui engendrait alors des mouvements de la main. La TMS a par la suite été appliquée sur d'autres aires cérébrales, générant des phénomènes de perception sensorielle (Amassian et al., 1989), ou modifiant des capacités cognitives telles que la recherche visuelle (Ashbridge, Walsh, & Cowey, 1997).

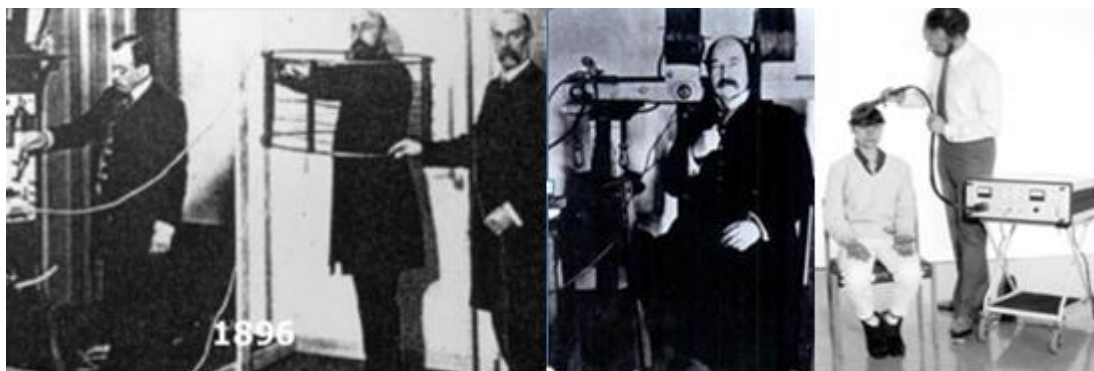


Figure 4 : Evolution de la TMS au fil des années : D'Arsonval en 1896 (à gauche), Thompson en 1910 (au milieu), et Barker en 1985 (à droite).

Si la TMS a d'abord pris une grande place en neurologie, notamment dans les études portant sur les dysfonctionnements moteurs comme les scléroses multiples et les troubles ataxiques dégénératifs, c'est en psychiatrie qu'elle connaîtra un essor considérable suite aux travaux de Bickford, Fortesque, et Swenson (1987) et de Pascual-Leone et al. (1991) qui, étudiant les effets de la TMS sur le cortex moteur, ont incidemment mis en évidence des changements transitoires de l'humeur : ce sera le point de départ des recherches sur le potentiel thérapeutique de la TMS.

Après ce bref rappel historique, intéressons-nous maintenant aux mécanismes neuronaux consécutifs à une stimulation TMS.

II Principes Techniques et Mécanismes Physiologiques de la TMS

La compréhension des mécanismes d'action de la TMS repose sur l'étude des modifications de l'activité électrique dans le faisceau pyramidal, un ensemble de fibres nerveuses transmettant les commandes motrices du cortex cérébral aux motoneurones de la moelle épinière. Les études princeps se basent sur l'étude de l'effet d'une stimulation électrique directe du cortex moteur chez l'animal. La stimulation électrique provoque une première onde descendante dans le faisceau pyramidal, suivie de nombreuses autres volées espacées d'un intervalle de temps relativement fixe (1.5 ms). Lorsque la stimulation est réalisée après destruction de la matière grise, la première onde descendante persiste, mais les volées suivantes d'ondes tardives disparaissent. Patton et Amassian (1954) suggèrent que la première onde proviendrait de l'activation directe des cellules pyramidales, alors que les suivantes seraient issues de l'activation trans-synaptique des cellules pyramidales via l'activation des interneurones (Figure 5). Les ondes prennent alors le nom d'onde directe « D-wave » et d'ondes indirectes « I-waves », les ondes indirectes sont nommées en fonction de leur ordre d'apparition (la première sera I1, puis I2, etc.). L'onde directe et les ondes indirectes, induites par stimulation électrique, ont été retrouvées chez l'homme (Boyd et al., 1986). Peu de temps après, diverses études ont montré que la TMS engendrait également ces volées d'ondes (Berardelli, Inghilleri, Cruccu, & Manfredi, 1990 ; Burke et al., 1993 ; Thompson et al., 1991). A de faibles intensités, la TMS génère davantage d'ondes indirectes que la stimulation électrique, du fait de l'organisation particulière du cortex moteur. En effet, quand la bobine est placée de façon tangentielle au scalp, le champ électrique induit se propage parallèlement à la bobine activant préférentiellement les interneurones. Ces derniers étant parallèles au scalp ils sont dans la position optimale pour être activés par la stimulation (Figure 5).

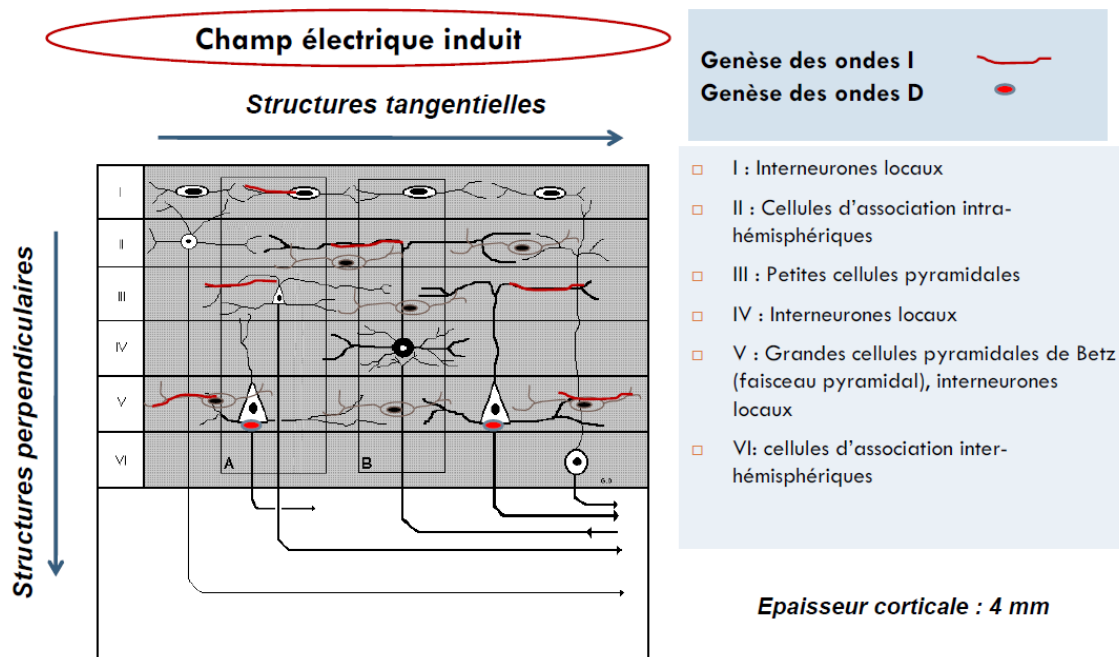


Figure 5 : Représentation de la cytoarchitecture du cortex cérébral.

Plus récemment, Di Lazzaro, Oliviero, Pilato, Saturno, Dileone, Mazzone, et al. (2004) ont mis en évidence que les volées d'ondes variaient en fonction (1) de la direction du courant induit dans le cortex, (2) du type de courant de stimulation (i.e. monophasique ou biphasique) et (3) de la forme de la bobine de stimulation. Voyons l'incidence de ces paramètres sur les volées d'ondes.

II.1. Direction du courant

Di Lazzaro et al. (2004) ont étudié l'impact de la direction du courant pour l'application d'un courant monophasique (cf. II.2. type de courant induit) et mettent en évidence que lorsque la bobine est placée dans le sens *postéro-antérieur* par rapport au sillon central, sens le plus couramment utilisé, la TMS génère une onde directe d'1 à 1.4 ms plus tardive que l'onde directe induite par la stimulation électrique. Quand le courant induit est *latéro-médial*, l'onde directe est de même latence que celle générée par la stimulation électrique, mais les réponses électromyographiques sont plus précoces d'environ 1 à 2 ms. Enfin, si le courant est induit dans une direction *antéro-postérieure*, les réponses électromyographiques sont au contraire plus tardives d'environ 3 ms par rapport au courant postéro-antérieur. La position de la bobine sur le scalp modifie donc les effets de la stimulation. Il est important de noter que si ces remarques valent pour le cortex moteur dont on connaît très bien la structure, elles ne

s'appliquant pas nécessairement pour les autres aires, pour lesquelles il est difficile de définir la position optimale de la bobine de stimulation.

II.2. Type de courant induit

Les stimulateurs actuellement disponibles produisent deux types de courants : monophasique, circulant dans un seul sens, ou biphasique, de nature oscillatoire (Figure 6). Le courant biphasique est actuellement le plus utilisé car permettant une recharge rapide du condensateur entre les pulses TMS. En effet, la durée d'un pulse induit avec un courant monophasique est d'environ 600 μ s vs. 200 μ s avec le biphasique. Ce dernier génère donc le pulse suivant plus rapidement.

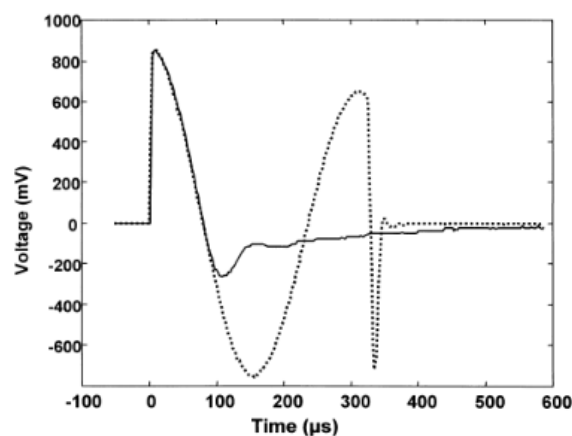


Figure 6 : Représentation du potentiel électrique induit par un courant monophasique (en trait plein) et par un courant biphasique (en pointillé). Reproduit d'après Niehaus et al. (2000).

Le choix du type de courant, monophasique ou biphasique, influence les volées d'ondes. Les ondes descendantes provoquées par le courant biphasique sont beaucoup plus hétérogènes que celles induites par le courant monophasique (Di Lazzaro et al., 2001). Le type de courant influence également l'efficacité de la stimulation. Pour les stimulations simples, le courant biphasique semble être plus efficace que le courant monophasique. Pour déclencher une même réponse musculaire, l'intensité de stimulation sera plus faible avec un courant biphasique qu'avec un courant monophasique (Kammer, Beck, Thielscher, Laubis-Herrmann, & Topka, 2001 ; Niehaus, Meyer, & Weyh, 2000 ; Sommer et al., 2006). A l'inverse, pour les stimulations répétées, le courant monophasique produit des effets plus puissants en termes d'amplitude et de durée du post-effet que le courant biphasique (Arai et al., 2005 ; Berardelli et al., 1998 ; Sommer, Lang, Tergau, & Paulus, 2002). Bien que le choix entre courants monophasique et biphasique soit généralement déterminé par le type d'appareillage utilisé (les

stimulateurs les plus anciens délivrant un courant monophasique et les stimulateurs plus récents, un courant biphasique), il convient de garder en mémoire que les effets de la stimulation dépendent du type de courant.

II.3. Forme de la bobine

Les premières bobines utilisées étaient des *bobines rondes*. Ces bobines ont en moyenne un diamètre compris entre 8 et 15 cm et sont composées de 5 à 20 tours de fils de cuivre. Le courant électrique délivré dans la bobine génère un champ électrique circulaire qui tend à être maximum sur les bords de la bobine et quasiment nul en son centre (Figure 7). De par leur taille, les bobines rondes présentent l'avantage d'avoir une bonne pénétration au sein du cortex cérébral, et sont généralement utilisées pour stimuler les deux hémisphères simultanément en les plaçant sur le vertex. Le principal inconvénient des bobines rondes est leur manque de focalité. Pour pallier cette difficulté, des *bobines en huit*, également appelées bobines papillon, ont été proposées. Les bobines en huit résultent de la combinaison de deux bobines rondes, chacune génère son propre champ électrique et le croisement des deux champs, à la jonction des deux bobines, est sommé ce qui permet une stimulation plus focale (Figure 7). En réalité, la focalité de la stimulation dépend de son intensité : plus l'intensité est élevée, plus les bords de chaque bobine génèrent du courant, et rendent la stimulation multifocale. Enfin, il existe également des *bobines en « double-cônes »* i.e., des bobines en huit courbées en leur centre, se posant comme un casque sur la tête des sujets et permettant une stimulation plus profonde dans les structures corticales, aux dépens de la focalité.

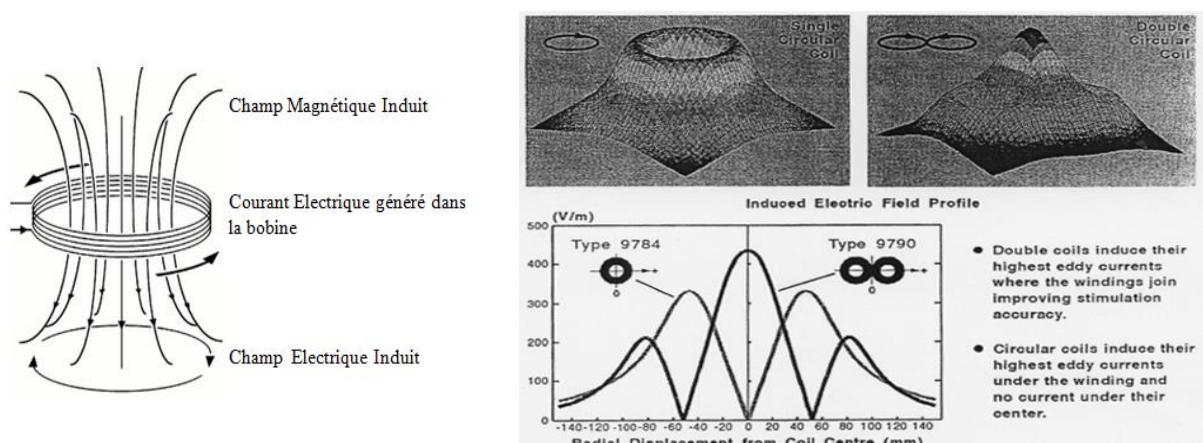


Figure 7 : A gauche : Représentation du courant électrique généré dans la bobine, du champ magnétique et du champ électrique induit. A droite : Champ électrique induit en fonction de la forme de la bobine (ronde ou en huit), reproduit d'après Jalinous et al. (2002).

Concernant les effets neuronaux, la stimulation réalisée avec des bobines rondes induit des volées descendantes relativement similaires à celle induites par des bobines en huit mais avec quatre différences principales : (1) les volées induites par les bobines rondes sont plus larges que celles engendrées par les bobines en huit pour une intensité de stimulation supérieure au seuil ; (2) le champ induit par une bobine ronde génère plus facilement l'onde directe qu'un courant appliqué via une bobine en huit ; (3) la latence de l'onde directe est légèrement plus importante avec les bobines rondes ; (4) les ondes I1 sont plus petites, et les ondes I3 sont plus importantes après stimulation avec une bobine ronde. Le choix de la bobine constitue donc un critère important en fonction de l'aire corticale que l'on veut stimuler et est toujours un compromis entre profondeur et focalité. Toutefois, ce choix n'engendre pas d'impact majeur sur les volées d'ondes descendantes induites par la stimulation.

II.4. Risques et contre-indications

Le risque le plus sévère de la TMS est le déclenchement de crises épileptiques susceptible d'être provoquées par des rTMS haute fréquence, avec des intervalles de temps courts entre les périodes de stimulation. Toutefois, sur 143 études utilisant la rTMS, seul 16 cas de crises épileptiques ont été rapportés. Parmi ces seize cas, neuf se sont produits avant les premières recommandations sur l'utilisation de la TMS (Wassermann, 1998). Le risque épileptique est donc considéré comme très rare.

La TMS peut aussi avoir un effet néfaste sur l'audition, tant pour le sujet que pour l'expérimentateur. En effet, le passage du courant dans la bobine de stimulation produit à chaque impulsion une contraction du fil de cuivre générant un son sec et bref pouvant dépasser les 140 décibels (Counter & Borg, 1992). Les recommandations préconisent le port de bouchons d'oreilles pendant les stimulations.

Enfin, un dernier registre d'effet secondaire possible de la TMS est une douleur au niveau de la zone stimulée, des céphalées et des sensations d'inconfort. Cela fait partie des effets secondaires les plus fréquents dont les intensités varient en fonction des sujets. C'est pourquoi il est recommandé de prévenir les sujets que la sensation de la TMS peut être déplaisante et éventuellement douloureuse.

Minimiser les risques implique d'être vigilant sur le recrutement des sujets, c'est pourquoi des auto-questionnaires ont été mis en place permettant de sélectionner les participants (annexe

1). Ainsi, la présence d'objets métalliques implantés dans le cerveau constitue une contre-indication absolue. Le champ magnétique induit par la TMS peut déplacer et/ou démagnétiser ces objets causant alors leur dysfonctionnement. Par ailleurs, alors que l'augmentation de la chaleur des tissus cérébraux est très faible suite à l'application de la TMS ($< 0.1^{\circ} \text{C}$), l'augmentation de la température des objets métalliques est beaucoup plus importante et peut brûler les tissus cérébraux, causant des dommages irréversibles. Les lésions cérébrales, un état de grossesse, la prise de médicaments, les maladies cardiaques ou respiratoires ne sont pas des contre-indications absolues mais nécessitent d'être prise en compte en évaluant le rapport coût/bénéfice pour les sujets.

Après avoir présenté les principes de fonctionnement de la TMS, ses risques éventuels et les précautions à prendre, abordons maintenant l'intérêt de son utilisation.

III. Deux heuristiques d'application de la TMS

En neurosciences fondamentales, la TMS est la seule technique permettant, in vivo et sans intervention chirurgicale, d'établir des inférences causales entre cerveau et comportement. Appliquée de façon répétée, la TMS est également utilisée en recherche clinique comme alternative thérapeutique non médicamenteuse pour des pathologies pharmaco-résistantes. L'utilisation de la TMS repose sur différents types de stimulation, des stimulations simples (single-pulse), doubles (paired-pulse) ou répétées (rTMS). Les single-pulses sont des impulsions uniques de TMS séparées d'au moins quatre secondes afin de ne pas générer d'effets cumulatifs. Les paired-pulses sont, à l'inverse, séparées par un intervalle de temps de quelques millisecondes. Les stimulations paired-pulses peuvent être appliquées sur une même aire corticale permettant l'étude des propriétés intracorticales de l'aire, ou sur deux aires distinctes (dual-site) révélant alors la connectivité entre ces aires. Enfin, en rTMS, les stimulations sont appliquées en « train » ; c'est alors la fréquence de stimulation, autrement dit l'intervalle de temps entre les pulses, qui va déterminer son effet.

III.1. La TMS, un outil pour mieux comprendre le cerveau

III.1.1. Inférences causales par « lésions virtuelles transitoires et réversibles »

Les stimulations appliquées pendant une tâche comportementale permettent d'interférer de façon transitoire sur les mécanismes neuronaux en jeu dans cette tâche, rendant alors son

exécution impossible. Ce mécanisme de « lésion virtuelle » permet d'établir avec une précision temporelle de l'ordre de la milliseconde, des inférences causales entre cerveau et comportement.

En 1989, Amassian et al. sont les premiers à démontrer l'existence d'une étape cruciale dans le traitement visuel grâce au mécanisme de lésion virtuelle. Les sujets devaient identifier des trigrammes de lettres pendant que des TMS single-pulses étaient appliquées sur leur cortex occipital (V1) entre 0 et 200 ms après la présentation des lettres. Lorsque la stimulation survenait entre 80 et 100 ms après l'apparition des lettres, les sujets devenaient incapables de les identifier (Figure 8). Ce phénomène de cécité cognitive transitoire a été interprété par la suite comme étant dû à l'empêchement par la TMS de la redescende des informations des aires supérieures sur le cortex visuel. Cette redescende semble être en lien avec la prise de conscience de la perception des stimuli.

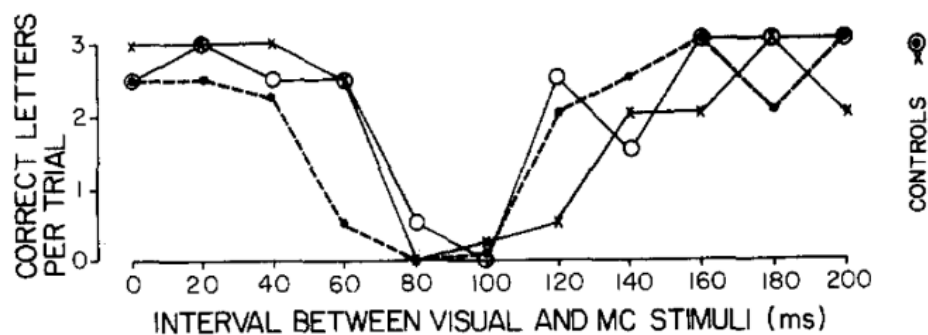


Figure 8 : Nombre de lettres correctement identifiées en fonction du moment d'application de la TMS sur V1, entre 0 et 200 ms après l'apparition des lettres, reproduit d'après Amassian et al. (1989).

De la même manière, Beckers et Zeki (1995) ont montré que des TMS single-pulses appliquées sur l'aire V5, région cérébrale responsable de la perception de mouvements, provoquait un phénomène d'akinétopsie (les sujets devenaient incapables de détecter correctement les mouvements).

III.1.2. Cartographie cérébrale

En plus du mécanisme de lésion virtuelle (d'interférence sur l'activité neuronale), la TMS single-pulse permet de réaliser des cartographies du cortex visuel (Figure 9, Fernandez et al.,

2002) et du cortex moteur (Wilson, Thickbroom, & Mastaglia, 1993) grâce aux réponses facilement objectivables induites par la stimulation (phosphènes ou réponses musculaires).

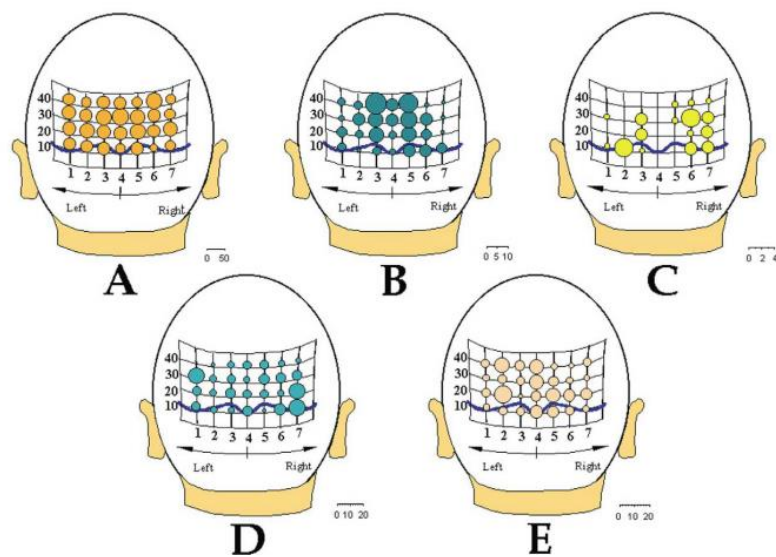


Figure 9 : Cartographie du cortex visuel (A : phosphènes, B : scotomes, C : phosphènes en mouvement, D : phosphènes multiples et E : phosphènes colorés) Reproduit d'après Fernandez et al. (2002).

L'utilisation de la TMS pour réaliser des cartographies permet par exemple d'étudier la réorganisation neuronale. Une démonstration élégante de la pertinence de la méthode est la recherche de Vargas et collaborateurs (2009) sur les réaménagements du cortex moteur consécutifs à l'amputation et à la greffe des mains. Les auteurs mettent en évidence grâce à la TMS comment les muscles des mains greffées de deux patients amputés reprennent leur emplacement spatial d'origine au sein du cortex moteur. Pour ce faire, les auteurs ont étudié les représentations des muscles des mains greffées (index, auriculaire, pouce), des muscles préservés par l'amputation (biceps et avant bras) et des muscles du visage (zygomatiques), voisins sur l'homonculus de Penfield. Les stimulations sont réalisées avant la greffe puis plusieurs mois après. Avant et peu de temps après la greffe, la TMS ne déclenchait aucune réponse des muscles des mains greffés, suggérant que ces derniers n'avaient pas de représentation sur le cortex moteur. Dix mois après la greffe, les représentations des mains apparaissaient, s'amplifiaient et migraient latéralement au fil du temps. Cette réorganisation s'accompagnait d'un rétrécissement des représentations des muscles du bras et du visage qui avaient jusqu'alors occupés la zone corticale des mains, et qui regagnaient progressivement leurs territoires d'origine respectifs (Figure 10). Cette étude met en évidence que les muscles transplantés sont progressivement reconnus puis réintégrés dans le cortex moteur, et ce en

reprenant leur emplacement initial, démontrant que la représentation des membres dans l'homonculus occupe une place prédéterminée et semble-t-il immuable.

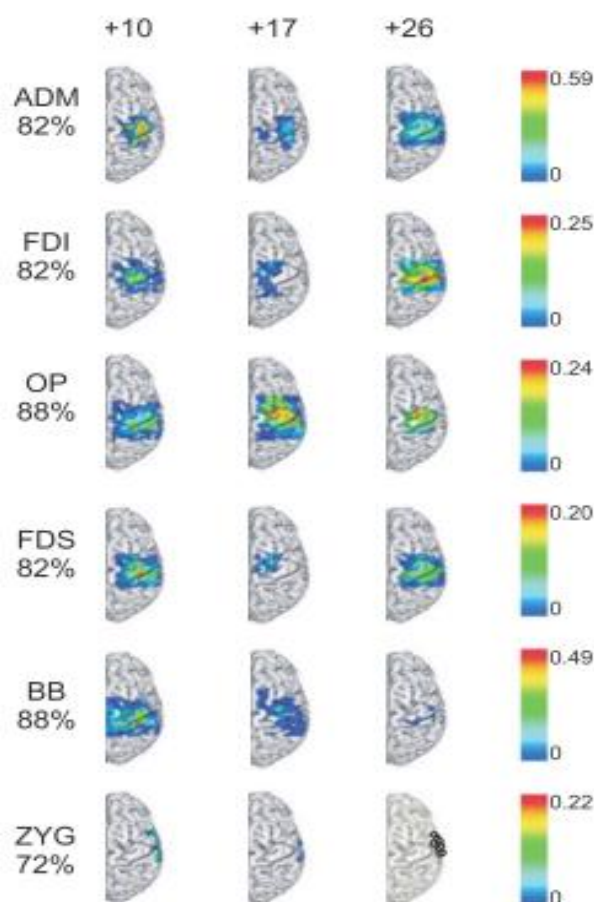


Figure 10 : Représentation des amplitudes des PEM des muscles des mains greffées (ADM : abducteur de l'auriculaire, FDI : premier interosseux dorsal, muscle de l'index, OP : muscle opposé du pouce), des muscles non amputés (FDS : muscle fléchisseur superficiel des doigts, situés dans l'avant bras, BB : biceps brachial) et des muscles du visage (ZYG : muscles zygomatiques majeurs) à 10, 17 et 26 mois après la greffe, projetés sur l'IRM du patient. Reproduit d'après Vargas et al. (2009).

Seule la TMS permet de réaliser une cartographie fonctionnelle aussi fine et d'observer la migration de fonctions cérébrales qui serait non perceptible via d'autres outils comme l'IRM ou l'EEG.

III.1.3. Connectivité

Les stimulations « paired-pulses » en *dual-site*, i.e., appliquées sur deux aires cérébrales distinctes, permettent d'étudier la connectivité fonctionnelle entre ces aires. A notre connaissance, Ferbert et al. (1992) sont les premiers à avoir mis en place ce protocole en stimulant le cortex moteur gauche avant une stimulation du cortex moteur droit. Cela leur a

permis d'opérationnaliser de manière fine via la TMS le concept *d'inhibition inter-hémisphérique*. En effet, si une stimulation conditionnante était appliquée 6 à 30 ms avant la stimulation test, alors les réponses musculaires étaient réduites par rapport à celles obtenues suite à une stimulation test seule (Figure 11).

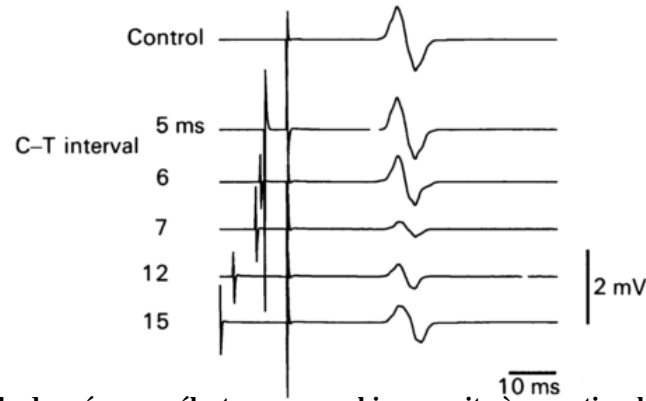


Figure 11 : Amplitude des réponses électromyographiques suite à une stimulation test seule sur M1 droit (Control) et suite à une stimulation test précédée d'une stimulation conditionnante sur M1 gauche (C-T) par différents intervalles de temps (5, 6, 7, 12 et 15 ms). Reproduit d'après Ferbert et al. (1992).

Quelques années plus tard, la stimulation conditionnante de la TMS dual-site a été appliquée sur d'autres aires : le cervelet (Ugawa, Uesaka, Terao, Hanajima, & Kanazawa, 1995), l'aire motrice pré-supplémentaire (Mars et al., 2009), le cortex prémoteur (Bäumer et al., 2006 ; Buch, Mars, Boorman, & Rushworth, 2010), et le cortex pariétal (Koch et al., 2009) ; la stimulation test était, quant à elle, toujours appliquée sur le cortex moteur. Ces études ont permis, via la modulation des PEM par la stimulation conditionnante, de caractériser avec précision la temporalité de la connectivité fonctionnelle entre ces aires et le cortex moteur.

Des études similaires ont été réalisées sur le cortex visuel. Ainsi, Pascual-Leone et Walsh (2001) ont stimulé le cortex visuel primaire (V1) et l'aire V5. L'aire V1 était stimulée à une intensité faible pour ne pas générer la perception de phosphènes, mais suffisante pour perturber le traitement de l'information visuelle. L'intensité de la stimulation sur V5 était suffisamment forte pour générer une perception de phosphènes en mouvement. Pour étudier la connectivité entre les deux aires, la stimulation sur V5 était appliquée avant ou après la stimulation sur V1. Lorsque V1 était stimulée une trentaine de millisecondes après la stimulation de V5, les sujets ne percevaient plus les phosphènes. Ces résultats démontrent donc l'existence d'une connectivité feedback entre ces deux aires, présentant la même temporalité que celle existante chez le singe (Hupé et al., 1998), et la nécessité de la redescende des informations sur V1 pour permettre la perception consciente.

La TMS est donc un outil heuristique utile permettant d'établir des inférences causales entre cerveau et comportement, d'étudier les réorganisations cérébrales et la connectivité entre différentes aires. Appliquée de façon répétée, la rTMS permet également d'établir des inférences causales entre cerveau et comportement, en inhibant ou en facilitant l'activité de la zone stimulée. L'application répétée de la TMS est aussi utilisée comme traitement de pathologies psychiatriques, notamment de la dépression et après de nombreuses études et méta-analyses, a été approuvée et conseillée dans le traitement de la dépression pharmaco-résistante en Israël, au Canada et aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (2008). Abordons à présent ce point.

III.2. La TMS, une alternative thérapeutique pour traiter la dépression

On distingue les protocoles de rTMS « conventionnels », appliqués à haute ou basse fréquence, des protocoles dits « rythmés » combinant des trains de stimulations à des fréquences et des intervalles inter-trains variables. Nous présenterons dans un premier temps chacun des protocoles, puis étudierons leurs mécanismes d'action respectifs. Enfin, nous présenterons leur efficacité respective comme traitement de la dépression.

III.2.1. Protocoles de rTMS conventionnels et rythmés

Le post-effet des **protocoles rTMS conventionnels** est déterminé par la fréquence de stimulation utilisée, autrement dit par l'intervalle de temps entre les pulses. Des stimulations à basse fréquence (< 5 Hz) inhibent la zone cérébrale visée alors que des stimulations à haute fréquence (> 5 Hz) facilitent l'activité de cette zone. Ces considérations se basent sur l'étude du cortex moteur. Ainsi en 1997, Chen et collaborateurs ont mis en évidence qu'une stimulation à basse fréquence (0.9 Hz) appliquée sur le cortex moteur, pendant 15 minutes, diminuait son excitabilité corticale, i.e. induisait une diminution de l'amplitude des PEM, jusqu'à 20 minutes après la stimulation. Cet effet a été retrouvé dans de nombreuses études (Gilio, Rizzo, Siebner, & Rothwell, 2003 ; Muellbacher et al., 2001 ; Siebner et al., 1999). A l'inverse, appliquée à de plus hautes fréquences, (entre 5 et 20 Hz), la rTMS augmente l'excitabilité corticale (Pascual-Leone, Valls-Solé, Wassermann, & Hallett, 1994). Les effets inhibiteurs ou excitateurs de la rTMS dépendent de la fréquence de stimulation mais pas seulement. Sont aussi à prendre en compte (1) l'intensité de stimulation : Fitzgerald, Brown, Daskalakis, Chen, et Kulkarni (2002) ont démontré que l'effet de la rTMS 1 Hz sur les PEM se révélait inhibiteur uniquement lorsque la stimulation était appliquée à une intensité

supraliminaire (115% rMT) et non à une intensité infraliminaire (85% rMT) (cf. Box 1 pour la définition des acronymes aMT et rMT). De la même façon, pour une faible intensité de stimulation (80 %, 90% aMT) la rTMS haute fréquence inhibe les PEM (Quartarone et al., 2005 ; Todd, Flavel, & Ridding, 2006). (2) Le nombre de pulses : plus grand est le nombre de pulses, plus important semble être l'effet (Maeda et al., 2000 ; Touge, Gerschlagel, Brown, & Rothwell, 2001 ; Modugno et al., 2001 pour la rTMS haute fréquence). Soulignons, par ailleurs, que l'effet de la rTMS, même manipulée dans des conditions optimales, souffre d'une importante variabilité inter-individuelle (Maeda et al., 2000), qui pourrait être due à « l'état du sujet » pendant les stimulations. Touge et al. (2001) ont montré que l'effet inhibiteur de la rTMS basse fréquence ne se produisait que si le muscle ciblé était au repos (vs. contracté) ; la modification de l'état d'activation initial du cortex, par neuromodulation, pourrait également inverser les effets attendus de la rTMS (Lang et al., 2004 ; Siebner et al., 2004). Cette problématique est un point important, que nous développerons dans le chapitre 4.

Box 1 : Définition de l'aMT et du rMT

rMT est l'acronyme anglais pour seuil moteur au repos (resting motor threshold). Le rMT est la plus petite intensité de stimulation permettant de déclencher une réponse musculaire d'au moins 50 μ V dans 50 % des cas, lorsque le muscle est au repos (Rossini et al., 1994).

aMT, acronyme anglais pour seuil moteur actif, correspond à la plus petite intensité de stimulation permettant de déclencher une réponse musculaire d'au moins 200 μ V dans 50 % des cas, lorsque le sujet contracte son muscle à 20 % de sa force maximale (Rossini et al., 1994).

Les stimulations TMS sont dans la plupart des cas appliquées à un certain pourcentage de ces seuils. Nous reviendrons sur ces points dans le chapitre 4 consacré à l'excitabilité corticale.

Les protocoles rythmés reposent sur les rythmes des activités oscillatoires du fonctionnement cérébral. En 2005, Huang, Edwards, Rounis, Bhatia et Rothwell mettent au point le protocole « theta-burst stimulation » (TBS) délivrant des trains de pulses à 5 Hz (i.e. fréquence thêta des rythmes cérébraux). Les trains se composent de trois pulses à 50 Hz, c'est-à-dire séparés par 20 ms. Pour les protocoles rythmés, ce n'est pas la fréquence qui détermine la nature inhibitrice ou facilitatrice du post-effet des stimulations, mais le mode

d'application continu ou intermittent des pulses (Figure 12). Lorsque les pulses sont appliqués de façon continue (cTBS, continuous theta-burst stimulation), le post-effet produit une inhibition de la zone cérébrale visée. Lorsque les pulses sont appliqués de façon intermittente (iTBS), c'est-à-dire délivrés pendant deux secondes toutes les dix secondes, la stimulation facilite l'activité de la zone stimulée.

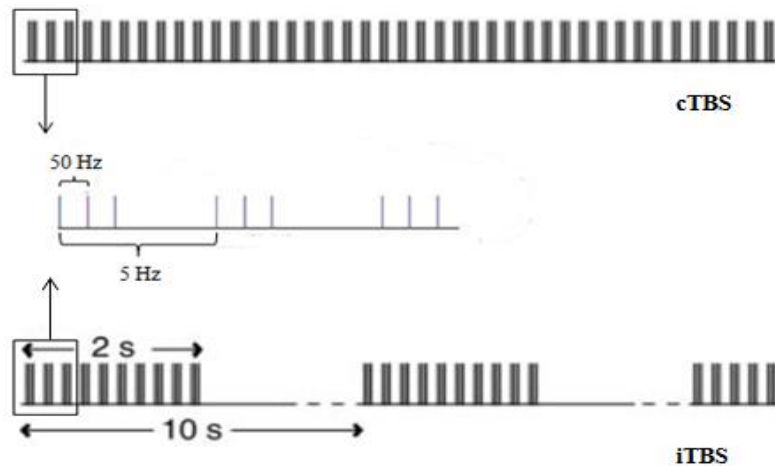


Figure 12 : Représentation de la cTBS (haut) et de l'iTBS (bas). Reproduit d'après Huang et al. (2005)

Les protocoles de TBS sont particulièrement attractifs par rapport aux protocoles classiques du fait (i) de la faible intensité de stimulation requise (80 % aMT, selon le protocole initial vs. au dessus du seuil moteur au repos pour les protocoles de rTMS conventionnels), (ii) de leur courte durée d'application, 40 secondes pour la cTBS et 190 secondes pour l'iTBS pour l'administration de 600 pulses (vs. plus de 10 minutes pour les protocoles de rTMS conventionnels), et (iii) de la durée du post-effet, mesurée par l'amplitude des PEM, qui se révèle trois fois plus importante pour la cTBS (60 minutes) que pour la rTMS basse fréquence (20 minutes). Notons que le post-effet de l'iTBS (15 minutes) avoisine celui de la rTMS haute fréquence (20 minutes). La durée du post-effet dépend du nombre de pulses : par exemple, l'application de 300 pulses de cTBS (au lieu de 600) réduit la durée du post-effet à 20 minutes (Huang et al., 2005).

Après avoir présenté le principe des protocoles rTMS, abordons maintenant les mécanismes responsables des post-effets inhibiteurs et facilitateurs.

Chen et al. (1997) ont suggéré que les post-effets des protocoles conventionnels de rTMS soient d'origine corticale, sous-tendus par des mécanismes similaires aux mécanismes de dépression et de potentialisation à long terme, reposant sur la mise en jeu des récepteurs

synaptiques GABA et NMDA. Différentes méthodes ont été utilisées pour tester cette hypothèse. (i) Fitzgerald et al. (2005) ont comparé l'effet de molécules actives bloquant l'activité des récepteurs GABA et NMDA à l'effet de molécules placebo, administrées avant une rTMS inhibitrice. Il ressort que si la rTMS induisait bien son effet inhibiteur pour les sujets prenant les molécules placebo, l'effet attendu sur les PEM n'était plus observé avec les molécules actives. (ii) Gilio et al. (2003) ont étudié le réflexe H, testant l'excitabilité spinale, et ont mis en évidence que son amplitude ne variait pas après l'application de la rTMS inhibitrice, résultat répliqué avec une rTMS facilitatrice (Modugno et al., 2001). (iii) Enfin, les mesures d'inhibition et de facilitation intracorticales sont affectées par une stimulation rTMS excitatrice (Di Lazzaro et al., 2002; Quartarone et al., 2005; Wu, Sommer, Tergau, & Paulus, 2000). Ces études convergent en faveur d'une origine corticale des post-effets de la rTMS. Notons toutefois l'existence d'études en désaccord, ne montrant pas d'effet de la rTMS sur les mesures d'inhibition et de facilitation intracorticales (Fitzgerald et al., 2002 ; Gilio et al., 2003 ; Heide, Witte, & Ziemann, 2006). Il est donc difficile de conclure sur l'origine purement corticale des effets de la rTMS.

Les mécanismes d'action des protocoles rythmés ont principalement été étudiés chez l'animal, démontrant le rôle majeur de la plasticité synaptique corticale dans le post-effet. Chez l'homme, Huang et al. (2005) ont mis en évidence que la TBS n'avait aucun effet sur les amplitudes du réflexe H. De plus, (i) l'injection d'un antagoniste du récepteur NMDA (impliqué dans la plasticité synaptique) empêche tout effet modulateur de la cTBS et de l'iTBS (Huang, Chen, Rothwell, & Wen, 2007), (ii) la TBS modifie les mesures d'inhibition et de la facilitation intracorticales (Murakami, Sakuma, Nomura, Nakashima, & Hashimoto, 2008 ; Suppa et al., 2008), et (iii) l'enregistrement des activités cortico-spinales après une cTBS montre que l'onde directe n'est pas affectée par la stimulation. A l'inverse, les ondes indirectes, résultant de l'activité intracorticale, deviennent plus tardives après la stimulation (Di Lazzaro et al., 2005). Toutes ces données militent en faveur d'une origine plutôt corticale de l'effet de la stimulation TBS.

Les différents protocoles de rTMS que nous venons de citer sont fréquemment utilisés comme alternative thérapeutique pour traiter la dépression pharmaco-résistante. Avant d'aborder l'efficacité des protocoles de rTMS dans le traitement de la dépression, nous

étudierons d'abord le versant méthodologique : où stimuler, à quelle fréquence, combien de temps ?

III.2.2. Efficacité de la TMS répétée comme traitement de la dépression

III.2.2.1. Considérations méthodologiques

Utiliser la rTMS comme traitement potentiel de la dépression requiert de déterminer plusieurs paramètres comme le site de stimulation, l'intensité de stimulation, la fréquence de stimulation (pour les protocoles conventionnels) ou son caractère continu ou intermittent (pour les protocoles rythmés), le nombre de pulses par séance, et le nombre total de séances.

Le site de stimulation majoritairement choisi dans la littérature est le cortex préfrontal dorso-latéral (CPFDL). En effet, comme nous l'avons présenté dans le premier chapitre, les études en imagerie cérébrale tendent à montrer que les patients dépressifs présenteraient une hypoactivité du CPFDL gauche et une hyperactivité du CPFDL droit (Baxter et al., 1989 ; Abouh-Saleh et al., 1999 ; Davidson & Meltzer-Brody, 1999). Cette hypothèse est confortée par une normalisation de ce déséquilibre associée aux phases de rémission. Pour cibler le CPFDL, George et al. (1995) et Pascual-Leone, Rubio, Pallardo, et Catala (1996) avaient mis au point une technique « standardisée » selon laquelle, après avoir localisé la zone du cortex moteur générant des mouvements de la main, la bobine de stimulation devait être déplacée cinq centimètres dans l'axe postéro-anérieur. Cette méthode empirique présente l'avantage d'être facilement réalisable et de ne pas nécessiter l'acquisition d'IRM anatomique, mais ne peut tenir compte des variations anatomiques individuelles. L'erreur inhérente associée à cette technique a pu être évaluée en comparant la position réelle du CPFDL sur l'IRM des sujets, par rapport à la position du CPFDL définie par la règle des cinq centimètres. Herwig, Padberg, Unger, Spitzer et Schönfeldt-Lecuona (2001) et plus récemment Ahdab, Ayache, Brugières, Goujon et Lefaucheur (2010) montrent ainsi que dans plus de 60 % des cas, la bobine n'était pas à la localisation adéquate, la stimulation ciblait davantage le cortex prémoteur que le cortex d'intérêt. Pour améliorer le ciblage, d'autres méthodes ont été proposées comme l'utilisation des positions des électrodes sur les casques EEG, l'utilisation de coordonnées IRM basées sur les aires 9 et 46 de Brodmann, et le recours à un système de neuronavigation qui permet (i) de s'assurer, en temps réel, de la position adéquate de la

bobine pendant une séance de stimulation, en s'adaptant aux mouvements de la tête des sujets et (ii) de standardiser le positionnement de la bobine d'une séance à l'autre.

Le deuxième paramètre à définir est l'intensité de stimulation, ce choix est très variable dans la littérature mais se base toujours sur l'évaluation du seuil moteur (cf. Box 1). Ce seuil est déterminé en appliquant des stimulations sur le cortex moteur. Un certain pourcentage de ce seuil sera utilisé pour stimuler le CPFDL. Les recherches utilisent en général des intensités comprises entre 80 et 120 % du seuil moteur au repos (en dessous de 80 % la stimulation ne serait plus assez puissante pour induire des modifications neuronales suffisante ; la limite de 120 % est fixée pour respecter les recommandations de sécurité (Rossi et al., 2009)) dans le cadre des protocoles conventionnels et des intensités inférieures au seuil moteur actif dans le cadre des protocoles rythmés. Notons un problème d'ordre méthodologique, l'intensité des stimulations ciblant le CPFDL est choisie en fonction de la réactivité du cortex moteur. On peut alors s'interroger quant à la validité de cette intensité, peut-on réellement généraliser des résultats du cortex moteur sur le cortex préfrontal ? Nous verrons dans la discussion générale de cette thèse que le couplage TMS-EEG peut être un moyen de répondre à cette interrogation.

Le troisième paramètre est la fréquence de stimulation (ou son application continue vs. intermittente). Comme nous l'avons abordé plus haut, ce paramètre détermine le post-effet excitateur ou inhibiteur de la stimulation. Délivrée à basse fréquence, ou de façon continue, la rTMS aura un effet inhibiteur ; à haute fréquence, ou de façon intermittente, la stimulation aura un effet facilitateur. Etant donnée l'hypothèse de déséquilibre inter-hémisphérique dans la dépression, le CPFDL gauche est généralement ciblé de façon excitatrice alors que le CPFDL droit l'est de façon inhibitrice. Récemment, des stimulations bilatérales ont également été proposées (Plewnia et al., 2014) dans un but d'optimisation de l'efficacité.

Enfin, d'autres paramètres sont à définir, le nombre de pulses par séance, le nombre de séances totales. Ces nombres restent encore très empiriques et il n'existe pas encore dans la littérature de consensus sur le nombre optimal. La variabilité de la valeur de ces paramètres d'une étude à l'autre rendent alors plus complexes les méta-analyses cherchant à démontrer l'efficacité de la rTMS. Pour rendre compte de l'efficacité de la rTMS dans la dépression unipolaire, nous allons nous appuyer sur une revue des méta-analyses publiées entre 2001 et 2011 (Dell'Osso et al., 2011), et sur une méta-analyse de ces mêmes méta-analyses (Kedzior

& Reitz, 2014). Pour la dépression bipolaire, il n'existe pas à l'heure actuelle, par manque d'études, de méta-analyse, nous présenterons donc les quelques travaux testant l'efficacité de la rTMS comme traitement de ce trouble.

III.2.2.2. Résultats des méta-analyses

Dans le cadre de la dépression unipolaire, Dell'Osso et collaborateurs (2011) ont réalisé une revue de quinze méta-analyses des études publiées entre 2001 et 2011 sur l'efficacité de la rTMS comme traitement de la dépression. Les résultats des premières méta-analyses étaient très mitigés. Sur les neuf méta-analyses publiées entre 2001 et 2005, certaines ne montrent pas de supériorité d'un traitement rTMS actif par rapport à un traitement rTMS placebo ($n=1$), d'autres montrent une supériorité du traitement rTMS actif, mais qui reste insuffisante pour atteindre le critère de réponse clinique ($n=3$) (pour rappel, on considère que les patients répondent aux traitements si les scores de dépression évalués par des échelles cliniques diminuent d'au moins 50% à la fin du traitement par rapport au score initial). Notons également que d'autres méta-analyses ne comparent pas le traitement actif par rapport à un traitement placebo ($n=3$). Les méta-analyses restantes concluent quant à elles à une efficacité (i) supérieure de la rTMS active par rapport à une stimulation placebo, et (ii) suffisante pour atteindre le critère de réponse clinique ($n=2$). Les six méta-analyses les plus récentes, publiées entre 2006 et 2011, convergent toutes vers une supériorité du traitement actif par rapport au traitement placebo. La revue de Dell'Osso et collaborateurs conclut à une efficacité significative mais modérée de la rTMS comme traitement de la dépression unipolaire. Les auteurs notent cependant le faible pouvoir statistique des méta-analyses compte tenu du faible nombre de patients, de la variabilité des protocoles de stimulation, de l'utilisation d'échelles cliniques différentes entre les études, et déplorent le manque d'études sur le maintien de l'efficacité de la rTMS après l'arrêt du traitement.

Selon Kedzior et Reitz (2014), les paramètres des stimulations rTMS, les caractéristiques démographiques des patients et les approches statistiques des méta-analyses n'étaient pas assez clairement définis dans la revue de Dell'Osso et al. (2011). Kedzior et Reitz ont alors proposé de réaliser une méta-analyse « uniforme et transparente » se basant sur les recommandations PRISMA (« Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis ») définies par Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman (2009). Sur les 53 études de la

revue précédente, les auteurs en ont exclus 13. Cinq d'entre elles présentaient des données insuffisantes pour permettre le calcul des tailles d'effet, trois n'utilisaient pas de condition placebo, deux utilisaient un placebo sur une région cérébrale autre que le CPFDL, une utilisait un design en cross-over pouvant générer des effets d'ordre et donc une contamination des résultats, une ne ciblait pas le CPFDL, enfin une dernière étudiait les dépressions consécutives à des lésions cérébrales. Les résultats de la méta-analyse montrent une réduction significative mais modérée ($d = -.54$) des symptômes dépressifs entre le début et la fin du traitement rTMS, avec une supériorité du traitement actif, par rapport au traitement placebo. Cette supériorité a ensuite été étudiée en fonction du type de stimulation utilisé et révèle, par rapport au placebo, une efficacité supérieure de la rTMS haute fréquence sur le CPFDL gauche (32 études, $d = -0.47$, $p < .05$), de la rTMS basse fréquence sur le CPFDL droit (5 études, $d = -1.21$, $p < .05$), de la rTMS bilatérale (4 études, $d = -0.45$; $p < .05$), mais pas d'efficacité de la rTMS basse fréquence du CPFDL gauche (3 études, $d = -0.35$, $p = .27$). Les résultats de Kedzior et Reitz (2014) sont en accord avec les conclusions de Dell'Osso et al (2011). Kedzior et Reitz voulaient également améliorer la définition des paramètres de stimulation et des caractéristiques démographiques par rapport à la revue de Dell'Osso. Les auteurs ne montrent pas de supériorité d'un paramètre quelconque de stimulation, mais mettent en évidence que les femmes répondraient mieux que les hommes à la rTMS. Toutefois, Kedzior et Reitz pondèrent ce résultat qui, selon eux, pourrait résulter des facteurs confondants non contrôlés comme l'âge, la sévérité de la dépression, ou encore les paramètres de stimulation utilisés dans les études pour lesquelles les femmes ont participé. Les auteurs soulignent l'importance de continuer ce type de méta-analyses afin de définir la meilleure combinaison entre les caractéristiques de stimulation et les caractéristiques inhérentes aux patients afin d'optimiser l'efficacité de la stimulation dans la dépression unipolaire.

L'efficacité de la rTMS dans la dépression bipolaire a été peu étudiée, notamment à cause du risque de virage maniaque que la rTMS peut provoquer. À notre connaissance, seules cinq études sont disponibles. En 2002, Dolberg, Dannon, Schreiber, et Grunhaus montrent une amélioration de l'humeur plus forte pour le groupe rTMS active par rapport au groupe rTMS placebo, mais les auteurs n'ont pas reporté les paramètres de stimulation utilisés. En 2003, Nahas, Kozel, Li, Anderson, et George en stimulant à 5 Hz le CPFDL gauche de 23 patients en dépression bipolaire ne trouvent pas d'effet antidépresseur supérieur pour le groupe recevant la stimulation active par rapport au groupe recevant la stimulation placebo. Trois

études ont stimulé le CPFDL droit par rTMS basse fréquence (1Hz). Tamas, Menkes, & El-Mallakh (2007) trouvent une supériorité du traitement actif par rapport au traitement placebo, mais seuls cinq patients étaient inclus et un seul était stimulé par rTMS placebo. Les deux autres études (Dell’Osso et al., 2009 ; Pallanti et al., 2014), réalisées sur des cohortes plus larges mais n’incluant pas de stimulation placebo, rapportent une amélioration significative de l’humeur après trois semaines de rTMS 1 Hz.

La rTMS comme traitement de la dépression bipolaire semble être une alternative thérapeutique intéressante. Cette conclusion est à nuancer compte tenu du faible nombre d’études et de certaines limitations comme : la non définition des paramètres de stimulation (Dolberg et al., 2002), le faible nombre de participants (Tamas et al., 2005), la répartition non équilibrée des participants dans les groupe actifs et placebo (Tamas et al., 2005, groupe actif $n=4$ vs. groupe placebo $n=1$), l’absence de groupe contrôle rTMS placebo (Dell’Osso et al., 2009 ; Pallanti et al., 2014), la prise de traitements médicamenteux (Nahas et al., 2003), et l’absence de système de neuronavigation dans quatre études sur les cinq présentées. En dépit des quelques faiblesses méthodologiques, il est important de noter l’innocuité de la rTMS dans le trouble bipolaire qui n’a induit (i) aucun virage maniaque ou hypomaniaque et (ii) aucun effet secondaire majeur, les seuls effets secondaires reportés étant des céphalées.

L’efficacité des protocoles rythmés de stimulations (TBS) n’a pas été prise en compte dans ces revues, et à ce jour il n’existe que cinq études utilisant la TBS comme traitement de la dépression majeure. En 2010, Holzer & Padberg ont mis en évidence que l’iTBS sur le CPFDL gauche améliorait les symptômes dépressifs. Chistyakov, Rubicsek, Kaplan, Zaaroor, & Klein (2010) confirment l’efficacité de l’iTBS gauche mais montrent un effet antidépresseur plus important avec la cTBS du CPFDL droit. Li et al. (2014) sont les premiers à comparer l’efficacité de stimulations placebo à trois autres types de stimulation (cTBS gauche, iTBS droite et cTBS + iTBS bilatérale). Les résultats mettent en évidence une amélioration de l’humeur pour les quatre modalités de stimulation. Contrairement à Chistyakov et al. (2010), Li et collaborateurs trouvent une supériorité des paradigmes de stimulation mettant en jeu l’iTBS (iTBS droite et stimulation bilatérale) sur les paradigmes de cTBS et de stimulation placebo, ces derniers ne différant pas significativement (Figure 13).

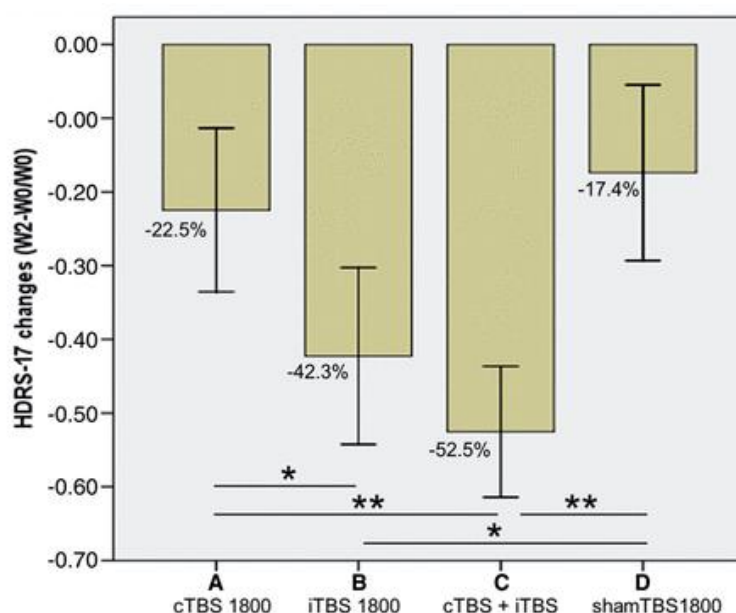


Figure 13 : Effet antidépresseur (défini par la Hamilton Depressive Rating Scale-17 items) des différents paradigmes de stimulation (de gauche à droite : cTBS, iTBS, stimulation bilatérale et stimulation placebo) après deux semaines de traitement (*P < 0.05, **P < 0.01). Reproduit d'après Li et al. (2014).

Plewnia et al. (2014) retrouvent également une supériorité de la stimulation bilatérale par rapport à une stimulation placebo sur l'amélioration des symptômes dépressifs. À l'inverse, nous n'avons pas trouvé de supériorité de la stimulation active (iTBS gauche) par rapport à la stimulation placebo (Beynel et al., 2014). Retenons tout de même que la plupart des études concluent à une efficacité des stimulations TBS pour traiter la dépression, mais il reste à déterminer le protocole optimal de stimulation. Il est très difficile de conclure sur ce point compte tenu de l'hétérogénéité des paramètres utilisés, tant sur le nombre de pulses administrés (entre 1200 et 3600 pulses par jour), l'intensité de stimulation (entre 80% aMT et 80% rMT), le nombre de jours de traitement (entre deux et six semaines).

Au-delà de ces caractéristiques inhérentes à la stimulation, le niveau de pharmaco-résistance des patients influence les résultats. Chung, Hoy et Fitzgerald (2015) mettent en évidence dans leur revue de questions que les patients ayant des niveaux de résistance modérés (définis par le nombre de traitements antidépresseurs pris, la sévérité des symptômes et la durée de l'épisode actuel) sont ceux qui répondent le mieux à la stimulation. Enfin, ces études révèlent l'innocuité du protocole TBS vis-à-vis du risque épileptique. Les seuls effets indésirables observés sont des maux de tête et quelques vertiges indépendamment du groupe (actif ou placebo). Cela suggère que la TBS, malgré la haute fréquence des stimulations est un

protocole sûr et assez efficace comme alternative thérapeutique de la dépression. Cette technique de stimulation reste à étudier, notamment dans les troubles bipolaires.

Bien que les mécanismes d'action de la TMS restent encore mal connus, son utilisation a permis de nombreuses avancées scientifiques. La TMS permet par exemple d'affiner l'étude de la résolution temporelle des mécanismes cérébraux, l'étude de la connectivité fonctionnelle entre différentes aires et l'étude des réorganisations neuronales. Appliquée de façon répétée, la rTMS semble constituer une alternative thérapeutique non médicamenteuse pour le traitement des troubles de l'humeur. Les méta-analyses récentes sur l'efficacité de la rTMS comme traitement de la dépression mettent en avant une efficacité qui, bien que démontrée, reste modérée.

Améliorer le traitement des troubles de l'humeur nécessite de mieux comprendre la pathophysiologie de ces troubles afin de mieux les diagnostiquer, et de pouvoir tester, à court terme, l'efficacité des interventions thérapeutiques, notamment de la rTMS. Pour cela la recherche de biomarqueurs est un enjeu majeur. C'est ce que nous allons voir à présent.

PARTIE 2 :

Cadres Théoriques Spécifiques et Expérimentations

A la recherche de biomarqueurs...

Dans les chapitres précédents nous avons pu voir que les troubles de l'humeur sont des pathologies très invalidantes et chroniques constituant un problème de santé publique majeur au coût financier non négligeable. Selon un rapport récent de l'organisation mondiale de la santé, la dépression sera en 2020 la deuxième cause de handicap et de mort prématurée au monde (Ferrari et al., 2013), les troubles de l'humeur représentent un coût économique très important dû aux prises en charge médico-sociales, aux versements d'allocations et aussi aux soins informels. Le montant total des dépenses s'élèverait à 18.5 milliards d'euros par an en France (Durand-Zaleski et al., 2009). Des solutions pharmacologiques existent pour traiter ces troubles mais se heurtent à deux obstacles majeurs : la difficulté du diagnostic et la pharmacorésistance. L'évaluation des symptômes pour diagnostiquer le trouble et évaluer l'efficacité des traitements se basent essentiellement sur des échelles cliniques, actuellement remises en cause pour leur caractère trop subjectif ; certaines études indiquent de plus une faible fiabilité inter- et intra-évaluateurs (Bondolfi et al., 2010). Trouver des biomarqueurs objectifs, plus sensibles, dynamiques, fiables que les échelles cliniques constitue donc un enjeu majeur pour la recherche clinique, qui a conduit l'institut national pour la santé mentale (NIMH) aux Etats-Unis à faire de la recherche de biomarqueurs une des priorités de recherche en psychiatrie (NIMH Strategic Plan for Research, 2014). Un biomarqueur, ou indicateur biologique, est défini comme une caractéristique mesurée de façon objective reflétant les processus biologiques normaux, les processus pathologiques, et les réponses à une intervention thérapeutique (Biomarker Definition Working Group, 2001).

Comme nous l'avons vu au premier chapitre, les troubles de l'humeur se caractérisent au niveau neurophysiologique (i) par un dysfonctionnement fronto-limbique, avec notamment un hypométabolisme du cortex préfrontal dorso-latéral (CPFDL) associé à une altération majeure des fonctions exécutives, et (ii) par un dysfonctionnement de la neurotransmission GABA/glutamatergique. Trouver des biomarqueurs des troubles de l'humeur requiert donc de trouver des tâches mettant en jeu les fonctions exécutives contrôlées par le CPFDL, ainsi que des mesures reflétant la neurotransmission GABA/glutamate. Dans ce travail, nous proposons (i) un biomarqueur psychophysique : les performances saccadiques, plus particulièrement celles issues de la tâche d'antisaccade (AS) connue pour mettre en jeu un contrôle exécutif inhibiteur exercé par le CPFDL. (ii) Un marqueur neurophysiologique : les mesures

d'excitabilité corticale, plus particulièrement l'inhibition intracorticale (ICI), la facilitation intracorticale (ICF) et la période de silence cortical (CSP), issues de l'analyse des réponses électromyographiques induites par une TMS appliquée sur le cortex moteur, et qui reflètent indirectement l'efficacité de la neurotransmission GABAergique et glutamatergique.

Dans les chapitres suivants, nous décrirons les études de ces biomarqueurs menées au cours de mes trois ans de thèse chez des patients présentant une dépression unipolaire traitée par injection de kétamine, des patients en dépression bipolaire traitée par stimulation magnétique transcrânienne, et des sujets contrôles. Les revues de questions spécifiques aux deux outils, « oculométrie » d'une part et « excitabilité corticale » d'autre part, sont présentées avant la description de nos recherches.

Chapitre 3 : Les performances saccadiques, un biomarqueur des troubles de l'humeur ?

Objectifs : Présenter les structures cérébrales impliquées dans les tâches saccadiques. Démontrer que les performances saccadiques peuvent être un biomarqueur *trait* et probablement *état* des troubles de l'humeur, via une revue de la littérature. Présenter nos recherches visant à étendre l'utilisation des performances saccadiques dans l'aide au diagnostic et dans l'évaluation de l'efficacité des traitements de troubles de l'humeur.

Dans ce chapitre, nous nous attacherons à démontrer que les performances saccadiques et, plus particulièrement, les performances en antisaccade (AS), peuvent être utilisées comme un biomarqueur pertinent des troubles de l'humeur. Pour ce faire, dans un premier temps nous décrirons les substrats neuronaux impliqués lors de la réalisation de saccades, en faisant le lien avec les réseaux impliqués dans la dépression (I. Mécanismes neuronaux impliqués dans la réalisation de saccades) ; puis nous présenterons une revue de question sur l'utilisation des performances saccadiques comme biomarqueur des troubles de l'humeur (II. Performances saccadiques dans les troubles de l'humeur) ; enfin, nous présenterons les deux recherches de doctorat réalisées (III. Expérimentations). Ces deux études cherchent à mettre en évidence que les performances saccadiques peuvent être un outil utile pour évaluer l'efficacité de la rTMS pour traiter les troubles de l'humeur. Nous comparerons dans un premier temps l'efficacité d'un traitement par iTBS actif par rapport à une stimulation placebo, en étudiant son impact à très court terme (juste après la séance de stimulation) et à plus long terme (en fin de cure de stimulation) sur les performances saccadiques. Dans un second temps, nous comparerons les effets d'un protocole conventionnel (rTMS 1 Hz) à un protocole rythmé de stimulation (cTBS) en étudiant les performances saccadiques de sujets sains stimulés sur le CPFDL. En effet, si l'intérêt des protocoles rythmés de stimulation par rapport aux protocoles conventionnels a été clairement démontré sur le cortex moteur, très peu d'études (une seule à notre connaissance) ont comparé leur efficacité respective sur le CPFDL. Compte tenu du fait que le CPFDL est le site de stimulation retenu dans le cadre de traitement des troubles de l'humeur, il est crucial de pouvoir disposer d'un outil permettant de mesurer objectivement l'effet neuromodulateur de la neurostimulation engagée sur ce cortex.

I. Mécanismes neuronaux impliqués dans la réalisation de saccades.

Alors que nous percevons un monde stable, nos yeux sont sans cesse en mouvement. Ces mouvements oculaires visent à « fovéaliser » les objets d'intérêt afin d'avoir la meilleure acuité visuelle possible. La fovéa est une zone centrale de la rétine contenant la plus grande densité de photorécepteurs dont les champs récepteurs extrêmement petits permettent une représentation très fine des objets et ainsi une très haute résolution spatiale visuelle. Deux types de mouvement permettent de fovéaliser les objets, la poursuite oculaire qui consiste à suivre le déplacement des objets, et la saccade, c'est-à-dire un mouvement bref et rapide entre deux positions spatiales, permettant d'amener l'objet dans la région fovéale.

Les informations visuelles traitées par la rétine sont transmises au cerveau via le nerf optique par deux voies : la voie géniculo-striée et la voie retino-tectale (Figure 14). La voie géniculo-striée est la voie principale (90 % des fibres issues du nerf optique) : les informations parvenant de la rétine sont envoyées via le tractus optique aux corps genouillés latéraux (CGL) du thalamus, puis par les radiations optiques au cortex visuel primaire (V1) qui transmet les informations reçues aux régions corticales extra-striées V2 et V3. La seconde voie, rétino-tectale, constituée grosso modo des 10 % restants des fibres du nerf optique, projette vers les couches superficielles des colliculi supérieurs. Les colliculi supérieurs (CS) reçoivent de l'information issue du cortex visuel, du cortex pariétal et de cortex frontal (champ oculaire frontal (FEF), champ oculaire supplémentaire (SEF) et cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL)). Les CS transmettent ensuite les informations aux motoneurones des muscles extra-oculaires permettant ainsi la génération de saccades (Munoz & Everling, 2004).

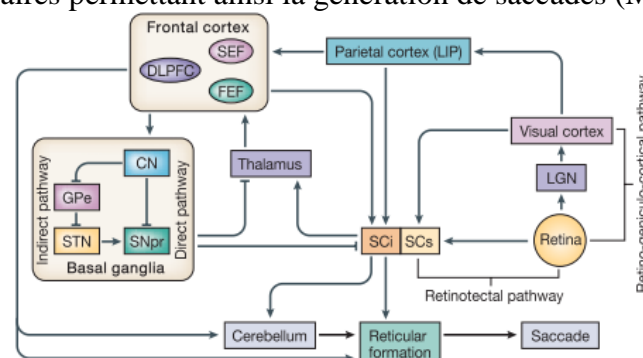


Figure 14 : Représentation des circuits neuronaux sous-tendant l'exécution et le contrôle des saccades oculaires. DLPFC : cortex préfrontal dorso-latéral, SEF : champ oculaire supplémentaire, FEF : champ oculaire frontal, CN : noyau caudé, GPe : globus pallidus externe, STN : noyau sous-thalamique, SNpr : substance noire pars reticulata, LIP : aire intrapariétale latérale, SCi : colliculus supérieur (couche intermédiaire), SCs : colliculus supérieur (couche superficielle). Les différentes structures communiquent entre elles par des connexions activatrices (représentées par des flèches) et des connexions inhibitrices (représentées par des demi-segments). Reproduit d'après Munoz et Everling (2004).

Trois types de saccades sont généralement étudiés : les prosaccades (PS), les antisaccades (AS) et les nonsaccades (NS). Dans ces tâches, le participant fixe un point de « fixation » central puis une cible apparaît en périphérie. Pour réaliser une PS, le participant doit porter le plus rapidement possible son regard vers la cible. A l'inverse lors d'une AS, son regard ne doit pas se porter sur la cible mais sur une position en miroir de la cible par rapport au point de fixation central. Enfin lors d'une NS, le sujet doit conserver son regard au centre de l'écran. Voyons maintenant les réseaux cérébraux sous-tendant ces trois types de saccades.

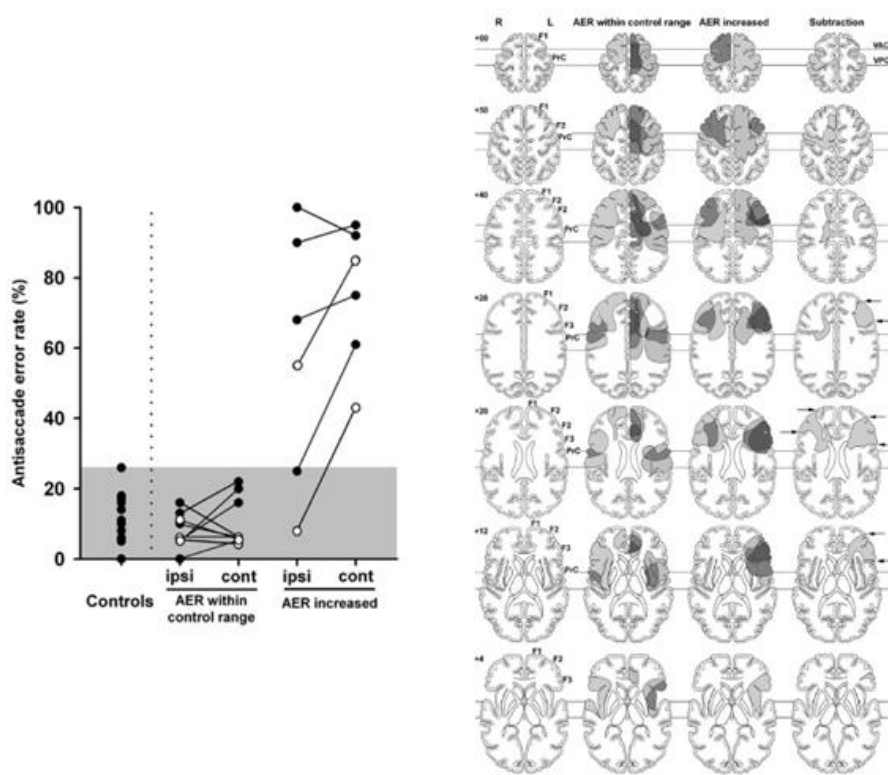
1.1. Les prosaccades (PS)

Les PS peuvent être réflexes ou volontaires. Nous ne présenterons ici que les mécanismes des PS réflexes, et aborderons les PS volontaires uniquement dans le cadre de la tâche d'antisaccade (AS). Les PS réflexes mettent en jeu l'activation de structures sous corticales, telles que le tronc cérébral, plus précisément des motoneurones de la formation réticulée. En effet, des études montrent que les motoneurones déchargent de façon intense (1000 spikes par seconde) environ 12 ms avant la réalisation de la saccades (Scudder, Kaneko, & Fuchs, 2002 ; Van Gisbergen, Robinson, & Gielen, 1981), le reste du temps ils sont « silencieux », leur activité étant inhibée par les neurones de fixation. Le champ oculaire pariétal (PEF), via ses projections sur le colliculus supérieur, aurait également un rôle dans le déclenchement des PS. En effet, des lésions du PEF chez l'humain génèrent une augmentation des latences, surtout si la lésion touche l'hémisphère droit (Pierrot-Deseilligny, Rivaud, Gaymard, & Agid, 1991; Braun, Weber, Mergner, & Schulte-Mönting, 1992). Des études en TMS confirment l'implication du PEF dans les saccades réflexes, en mettant en évidence qu'une stimulation appliquée sur le cortex pariétal postérieur, après l'apparition de la cible engendre une augmentation des latences (Elkington, Kerr, & Stein, 1992 ; Kapoula, Isotalo, Müri, Bucci, & Rivaud-Péchoux, 2001).

1.2. Les antisaccades (AS)

Mises au point par Hallett (1978), les AS requièrent la mise en jeu de deux fonctions exécutives : (1) l'inhibition de la saccade réflexe en direction de la cible périphérique et (2) la programmation d'une saccade volontaire dans la direction opposée à la cible. Ces deux fonctions seraient rattachées à deux structures cérébrales distinctes : l'inhibition de la saccade réflexe reposerait sur l'intégrité du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) et la saccade volontaire serait sous le contrôle du champ oculaire frontal (FEF). Ainsi, dans l'étude de

Pierrot-Deseilligny et al. (2003) qui portait sur trois patients présentant une lésion unilatérale pure du CPFDL, les patients font beaucoup plus d'erreurs en AS que les contrôles, sans que les latences ne soient affectées (deux des patients présentaient une lésion du CPFDL gauche, le dernier présentait une lésion du CPFDL droit ; pour tous, le FEF, le SEF et le PEF étaient épargnés). Ce résultat démontre le rôle majeur du CPFDL dans le processus d'inhibition de l'AS. Selon Ploner, Gaymard, Rivaud-Péchoux, et Pierrot-Deseilligny (2005), la partie médiane du CPFDL ainsi que la matière blanche reliant les parties les plus antérieures du CPFDL aux structures sous-corticales, seraient responsables du contrôle inhibiteur (pour davantage d'explications voir la légende de la figure 15). Symétriquement, chez les patients présentant une lésion du FEF, seules les latences en AS sont affectées et non le taux d'erreurs (Ploner et al., 2005 ; Rivaud, Müri, Gaymard, Vermersch, & Pierrot-Deseilligny, 1994), démontrant alors le rôle du FEF dans la programmation des saccades volontaires.



Les études en TMS, grâce au mécanisme de lésion virtuelle transitoire générée par la stimulation, ont confirmé le rôle du CPF DL et du FEF dans la tâche d'AS chez des sujets sains. Ainsi, Nyffeler et al. (2007) montrent que l'application de la TMS sur le CPF DL augmente le nombre d'erreurs d'inhibition, uniquement si la stimulation a lieu avant l'apparition de la cible. Les auteurs suggèrent que le CPF DL inhiberait les neurones de déclenchement saccadique des colliculi supérieurs. De plus, quel que soit le moment de la stimulation, la TMS n'impacte pas les latences des saccades qui, comme nous l'avons dit plus tôt, sont sous le contrôle du FEF. Symétriquement, lorsque la TMS est appliquée sur le FEF pendant une tâche d'AS, les latences augmentent sans que le taux d'erreurs ne soit impacté. (Müri, Hess, & Melenberg, 1991; Olk, Chang, Kingstone, & Ro, 2006 ; Vernet et al., 2014, pour revue). Ces données sont en accord avec les études en IRMf montrant que le CPF DL est actif uniquement pendant les AS (Ettinger et al., 2008) et que son activité est liée à la présentation d'un stimulus dans le champ visuel controlatéral (Johnston & Everling, 2006) (cf. Box 2 pour la latéralisation du contrôle du CPF DL).

Box 2 : Un contrôle latéralisé du CPF DL ?

Il est, à l'heure actuelle, difficile de statuer sur la latéralisation du contrôle inhibiteur exercé par le CPF DL. En effet, certaines études lésionnelles mettent en évidence une augmentation du taux d'erreurs plus importante lorsque la cible est présentée dans l'hémichamp visuel controlatéral à la lésion que lorsqu'elle est présentée dans l'hémichamp ipsilatéral à la lésion (Gaymard et al., 2003 ; Ploner et al., 2005, Johnston & Everling, 2006). A l'inverse d'autres études ne montrent pas de différence dues à la position de la cible (Walker et al., 1998 ; Pierrot-Deseilligny et al., 2003 ; Nyffeler et al., 2007).

Ce désaccord pourrait être expliqué par un contrôle inhibiteur du CPF DL s'effectuant par deux voies distinctes. En effet, des études chez le singe ont montré l'existence d'une première voie reliant le CPF DL à la partie rostrale des colliculi supérieurs. Le CPF DL jouerait alors son rôle inhibiteur en augmentant l'activité des neurones de fixation des CS (Johnston & Everling, 2006). La deuxième voie reliait le CPF DL à la partie caudale des CS, inhibant la saccade réflexe en activant les interneurons inhibiteurs qui, à leur tour, inhiberaient les neurones de déclenchement des CS (Goldman & Nauta, 1976). Ploner et collaborateurs (2005) suggèrent que le contrôle inhibiteur du CPF DL via la première voie se ferait précocement, au moment de la consigne et donc avant l'apparition de la cible, ce qui expliquerait les augmentations bilatérale des taux d'erreurs. A l'inverse, le contrôle par la deuxième voie se produirait après l'apparition de la cible, et serait donc spatialement sélectif, expliquant la plus forte augmentation des erreurs lorsque la cible est dans l'hémichamp visuel controlatéral au CPF DL lésé réellement, ou virtuellement (dans le cadre d'études en TMS).

1.3 Les nonsaccades (NS)

Dans cette tâche comme dans les deux autres, un indice apparaît dans le champ visuel. La consigne du sujet est de ne pas fovéaliser l'indice et de maintenir son regard au centre de l'écran. La NS constituerait une mesure plus « pure » des capacités d'inhibition, puisqu'elle ne nécessite pas la programmation d'une autre saccade (Marendaz et al., 2007). La réalisation d'une NS devrait alors impliquer uniquement le CPF DL.

Le contrôle saccadique est géré par différentes structures corticales (CPFDL, FEF, PEF) ou sous-corticales (CS), qui communiquent entre elles grâce à des connexions inhibitrices ou facilitatrices (Figure 14, Box 2). Schématiquement parlant, les connexions inhibitrices seraient médiées par le système GABAergique. Une libération de GABA dans les ganglions de la base, plus précisément dans la « substance noire pars reticulata », inhiberait les neurones de déclenchement saccadique des colliculi supérieurs permettant alors l'inhibition du déclenchement de la saccade. Une étude pharmacologique administrant des agonistes ou des antagonistes du GABA dans les colliculi supérieurs de singes démontre en effet que l'agoniste du GABA induit une suppression des saccades dirigées vers une cible, alors que l'antagoniste du GABA provoque une facilitation de l'initiation des saccades, accompagnée d'une impossibilité à maintenir le regard fixe (Hikosaka & Wurtz, 1985). Cette étude confirme donc l'implication du GABA dans le contrôle saccadique. A notre connaissance, il n'existe pas d'études démontrant le rôle du glutamate, neurotransmetteur excitateur principal du système nerveux central sur le contrôle saccadique.

Les structures corticales ainsi que les neurotransmissions impliquées dans les tâches d'AS, de PS et de NS sont également en jeu dans les troubles de l'humeur où, pour rappel, on observe un déficit des fonctions exécutives, un dysfonctionnement fronto-limbique ainsi qu'un dysfonctionnement de la neurotransmission GABA/glutamate. Il apparaît alors pertinent d'étudier le lien entre troubles de l'humeur et performances saccadiques. Examinons maintenant la littérature étudiant les performances saccadiques dans la dépression unipolaire et le trouble bipolaire.

II. Les performances saccadiques dans les troubles de l'humeur

Dans la littérature portant sur les performances saccadiques comme possible biomarqueur des troubles de l'humeur, les performances en antisaccades (AS) et en prosaccades (PS) ont été les plus étudiées. Les variables d'intérêt sont les latences des saccades, i.e., le temps entre l'apparition de la cible périphérique et le déclenchement de la saccade, et le taux d'erreurs d'inhibition en AS, i.e., le fait de fovéaliser la cible plutôt que d'aller dans la direction opposée. L'étude de ces variables met en évidence une altération des performances des patients présentant une dépression unipolaire par rapport aux sujets contrôles. Plus précisément, les patients auraient des latences plus longues et/ou un taux d'erreurs plus élevé que les contrôles (Carvalho et al., 2014 ; Crevits, Van Den Abbeele, Audenaert, Goethals, &

Dierick, 2005 ; Derakshan, Salt, & Koster, 2009; Harris, Reilly, Thase, Keshavan, & Sweeney, 2009; Mahlberg, Steinacher, Mackert, & Flechtner, 2001; Smyrnis et al., 2003; Sweeney, Strojwas, Mann, & Thase, 1998). En revanche, d'autres études ne montrent pas de différences entre patients et contrôles (Done & Frith, 1989 ; Fukushima et al., 1990 ; Crawford et al 1995 ; De Lissnyder, Derakshan, De Raedt, & Koster, 2011). Concernant les patients présentant un trouble bipolaire, les études convergent, comme pour la dépression unipolaire, vers un taux d'erreurs en AS plus élevé par rapport aux sujets contrôles (García-Blanco, Perea, & Salmerón, 2013 ; Gooding & Tallent, 2001 ; Gooding et al., 2004 ; Harris et al., 2009 ; Katsanis, Kortenkamp, Iacono, & Grove, 1997; Malsert et al., 2013 ; Martin et al., 2007 ; McDowell & Clementz, 1997 ; Sereno & Holzman, 1995 ; Tien, Ross, Pearlson & Strauss, 1996). Et comme pour la dépression unipolaire, certaines études ne mettent pas en évidence de différences entre patients bipolaires et sujets contrôles (Clementz, McDowell, & Zisook, 1994 ; Crawford, Haeger, Kennard, Reveley, & Henderson, 1995 ; Curtis, Calkins, & Iacono, 2001). Cette disparité entre les différentes études peut s'expliquer par le fait que la majorité des recherches ne s'intéressait pas aux troubles de l'humeur en tant que pathologie d'intérêt mais comme une condition contrôle de la schizophrénie. De ce fait, des informations pouvant jouer un rôle majeur sur les performances saccadiques n'étaient pas recueillies comme par exemple l'intensité des symptômes dépressifs (De Lissnyder et al., 2011 , Harris et al., 2009 ; Winograd-Gurvich, Georgiou-Karistianis, Fitzgerald, Millist, & White, 2006) ou encore la phase thymique dans laquelle se trouvaient les patients dans le cas du trouble bipolaire. Pour Gooding, Mohapatra, et Shea (2004) l'instabilité des performances saccadiques des patients bipolaires dans le temps suggère une sensibilité des performances saccadiques à la phase thymique. D'où l'idée que ces performances puissent jouer le rôle de marqueur état du trouble bipolaire. A notre connaissance, seules deux études se sont intéressées à cette problématique, Malsert et al. (2013) et García-Blanco et al. (2013). Examinons brièvement ces deux études.

Malsert et al. (2013) ont analysé les performances de deux patients bipolaires à « cycle rapide », c'est à dire ayant des phases d'humeur maniaque et dépressive alternant très rapidement (cf. chapitre 1), obtenues avec un paradigme saccadique mélangeant PS, AS et NS. Il ressort de cette étude que les patients font plus d'erreurs en AS que les sujets contrôles, et ce indépendamment de la phase thymique (dépressive ou maniaque). En revanche, le taux d'erreurs en NS est plus important en phase maniaque qu'en phase dépressive, et les latences

en PS sont significativement plus courtes quand les patients sont en phase maniaque que lorsqu'ils sont en phase dépressive (Figure 16).

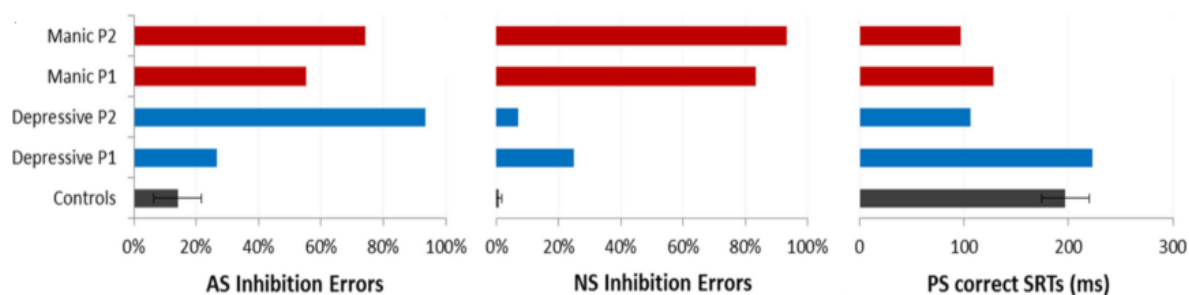


Figure 16 : Performances saccadiques pour deux patients bipolaires à cycles rapides (P1 et P2). En rouge les performances en phase maniaque, en bleu les performances en phase dépressive, en noir les performances moyennes de neuf sujets contrôles. Les deux premiers graphes représentent le pourcentage d'erreurs en AS (AS Inhibition Errors) puis en NS (NS Inhibition Errors), le dernier représente les latences des PS correctement réalisées (PS correct SRTs (ms)). Reproduit d'après Malsert et al. (2013).

García-Blanco et al. (2013) ont réalisé le même type d'étude en utilisant un paradigme saccadique émotionnel, c'est-à-dire dans lequel les cibles étaient des visages exprimant de la joie, de la tristesse ou une émotion neutre (Figure 17).

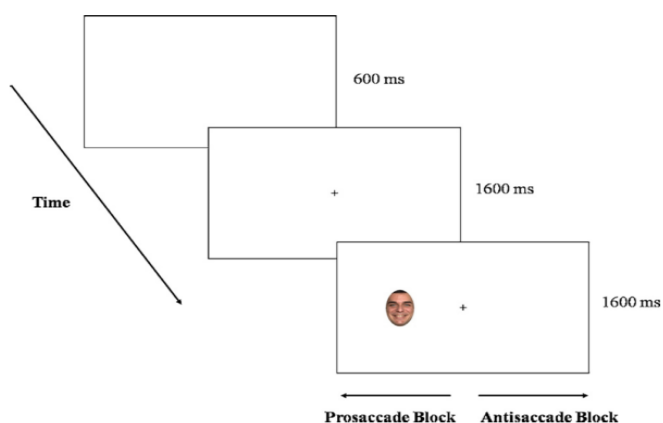


Figure 17 : Représentation du paradigme saccadique émotionnel. Reproduit d'après Garcia-Blanco et al. (2013).

Soixante et onze patients bipolaires étaient inclus dans cette étude dont 22 patients en phase maniaque, 25 en phase dépressive et 24 en phase euthymique. Leurs performances étaient comparées à celle de 28 sujets contrôles. Il ressort que quelle que soit la phase thymique, les latences en AS sont plus longues pour les patients que pour les contrôles. Les erreurs en AS et les latences en PS sont plus importantes dans les phases symptomatiques (maniaque et

dépressive) que dans la phase euthymique et par rapport aux sujets contrôles. La phase du trouble bipolaire et la valence du visage interagissent sur les erreurs en AS, les patients maniaques font plus d'erreurs pour les visages joyeux que pour les visages tristes et neutres, et symétriquement les patients en phase dépressive font plus d'erreurs pour les visages tristes que pour joyeux et neutres.

Les deux études s'accordent sur le fait que lors des phases symptomatiques (maniaque et dépressive) les patients font plus d'erreurs en AS que les sujets contrôles. Toutefois, les résultats des autres variables (latences en PS et latences en AS) divergent. Des aspects méthodologiques peuvent expliquer ces différences (étude de cas vs. étude de groupe, saccades réalisées en bloc vs. de façon aléatoire, présence ou absence de NS, etc.), une autre différence à souligner vient de la population étudiée. L'étude de Malsert et collaborateurs portait sur deux patients bipolaires à cycle rapide, celle de Garcia-Blanco et collaborateurs sur des patients présentant un trouble bipolaire classique. Or, les troubles bipolaires à cycle rapide représentent une nosographie particulière, différente du trouble bipolaire classique. En dépit des divergences en termes de méthodologie et de population étudiée, ces deux études confirment que les performances saccadiques peuvent être utilisées comme un marqueur *trait* des troubles de l'humeur, et démontrent pour la première fois que les performances saccadiques peuvent être des marqueurs *état* de ces troubles.

En conclusion, les performances saccadiques apparaissent constituer une mesure fiable, sensible et objective des troubles de l'humeur, dont l'investigation comme pathologie d'intérêt commence à peine. La notion de marqueur d'état amène à penser que les performances saccadiques pourraient également être un moyen de tester l'efficacité des traitements rTMS engagés, question d'intérêt majeur pour la pratique clinique. Les deux recherches de thèse présentées ci-après tentent d'apporter des éléments de réponses à cette hypothèse.

III. Expérimentations

Dans la partie suivante, nous présentons deux recherches de thèse portant sur l'étude des performances saccadiques pour évaluer l'efficacité des protocoles de rTMS. La première (Beynel et al., 2014) concerne des patients bipolaires en cure rTMS ciblant le CPFDL gauche selon un protocole rythmé excitateur iTBS. La seconde porte sur des sujets sains

soumis à une seule séance de neurostimulation sur le CPFDL gauche ou droit, soit avec un protocole conventionnel de stimulation rTMS (1 Hz), soit avec un protocole rythmé inhibiteur (cTBS).

III.1. Etude 1 : « Dep-Bip » (Beynel et al., 2014)

Résumé :

Comme nous l'avons vu au cours de ce chapitre, les performances saccadiques (plus particulièrement celles en AS) semblent constituer un biomarqueur pertinent permettant de distinguer les patients présentant des troubles de l'humeur, des sujets sains. Nous avons également vu que les performances saccadiques comme potentiel marqueur de la réponse au traitement rTMS n'ont quasiment pas été étudiées, alors que pouvoir disposer d'une mesure « objective » susceptible d'indiquer l'efficacité immédiate (séance) et à long terme (cure) d'un traitement rTMS, est un enjeu clinique majeur. Cet intérêt à la fois fondamental et clinique a été l'objet de la recherche menée chez des patients bipolaires en cure rTMS-iTBS ciblant le CPFDL.

L'étude a été réalisée avec douze patients en dépression bipolaire pharmaco-résistante (des raisons extérieures au projet de recherche ont conduit à une interruption de celui-ci, d'où le nombre restreint de patients inclus). Les patients recevaient une stimulation iTBS (pour rappel, cette stimulation induit une modulation excitatrice du cortex ciblé) sur le CPFDL gauche. Selon les hypothèses étiologiques, abordées dans le premier chapitre, les patients en dépression présentent statistiquement un hypométabolisme du CPFDL gauche. L'objectif de la cure de rTMS excitatrice était donc de lever l'hypofonctionnement du CPFDL gauche et, ce faisant, de réduire le déséquilibre interhémisphérique inhérent à cet hypofonctionnement. Sur les douze patients inclus, cinq étaient stimulés par une iTBS active, les sept autres recevaient une stimulation iTBS placebo. L'iTBS était appliquée deux fois par jour pendant trois semaines. Le test saccadique (SPAN) était réalisé par les patients le premier jour de chaque semaine de traitement, juste avant et juste après la séance de neurostimulation. Les scores à l'échelle clinique MADRS étaient évalués en début et en fin de traitement (après trois semaines de stimulation).

Ce design expérimental permettait de tester les deux effets neuromodulateurs de l'iTBS : (i) l'effet d'une séance iTBS : pour ce faire, les performances saccadiques obtenues juste après les séances de neurostimulation ont été comparées à celles obtenues juste avant ces dernières. (ii) L'effet de la cure iTBS : ont été comparées les performances saccadiques entre le début du traitement et la fin du traitement en fonction des scores à l'échelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Scale) évaluant les symptômes dépressifs.

L'analyse des résultats a montré, concernant l'effet des séances de stimulation iTBS, une baisse du taux d'erreurs en AS juste après la séance de stimulation par rapport à juste avant, i.e., une amélioration des performances et ce, uniquement pour le groupe recevant la stimulation active. De plus, l'amélioration des performances était observée systématiquement quand l'indice était présenté à droite du point de fixation, c'est-à-dire traité par l'hémisphère gauche, hémisphère stimulé pendant la cure. Concernant l'effet de la cure, comme attendu, une corrélation d'ensemble positive et significative entre l'amélioration des symptômes dépressifs et l'amélioration des performances en AS a été observée. Par contre, compte tenu du fait que quatre patients sur cinq du groupe iTBS active, et cinq patients sur sept pour le groupe iTBS placebo, ont « répondu » au traitement, il n'a pas été possible de tester via l'oculométrie l'effet de la cure iTBS active per se. Nous n'avons pas d'argument décisif expliquant les raisons de l'effet massif du placebo et plus généralement du très haut taux de réponse, 75%, taux jamais rapporté par la littérature et peu probable dans le cas de la pharmaco-résistance (biais aléatoire s'exprimant sur ce faible échantillon ?).

Pour conclure, si cette étude n'a pas pu mettre en évidence de supériorité du traitement actif par rapport au traitement placebo, empêchant de conclure sur l'effet à long terme de la rTMS sur les performances saccadiques, la corrélation entre amélioration des symptômes dépressifs et amélioration des performances indiquent que les performances saccadiques pourraient constituer un biomarqueur de l'amélioration thymique. Si ces performances sont sensibles aux changements d'humeur, on peut alors penser qu'elles pourraient détecter les possibles rechutes après le traitement et donc permettre une prise en charge plus rapide des patients.

Par ailleurs, cette étude montre, pour la première fois, que les performances saccadiques pourraient également constituer un marqueur psychophysique de l'effet neuromodulateur de la séance rTMS, condition sine qua non d'une neuromodulation plus globale à long terme, issue de la cumulation des séances. Déterminer dès que possible si un patient « répond » ou « ne répond pas » à la séance de neurostimulation est un enjeu clinique de premier ordre pour les thérapies basées sur la stimulation transcrânienne. Cela requiert toutefois d'améliorer la sensibilité de l'outil oculométrique pour qu'il puisse fournir une information qui soit valide et fiable sujet par sujet. C'est intrinsèquement possible en augmentant le nombre de mesures par test, ce qui se heurte par contre dans la pratique à la fatigabilité marquée des patients. Soulignons par ailleurs que comprendre les raisons neurophysiologiques qui font qu'une personne donnée « répond » ou « ne répond pas » à la séance de neurostimulation reste un

enjeu scientifique toujours d'actualité dans le domaine de la TMS. Cela requiert peut-être de mieux adapter le protocole TMS à certaines caractéristiques morphologiques des sujets afin d'accentuer le caractère « ipsatif » de la neurostimulation. Ce point sera abordé plus avant dans la seconde expérience présentée dans ce chapitre.



What saccadic eye movements tell us about TMS-induced neuromodulation of the DLPFC and mood changes: a pilot study in bipolar disorders

Lysianne Beynel^{1*}, Alan Chauvin¹, Nathalie Guyader², Sylvain Harquel^{1,3}, David Szekely⁴, Thierry Bougerol⁴ and Christian Marendaz^{1*}

¹ Department of Psychology, Laboratory of Psychology and Neurocognition, Grenoble Alpes University, Université Pierre Mendès France, Grenoble, France

² Department of Images and Signal, Grenoble Image Parole et Signal Automatique-Lab, Grenoble Alpes University, St Martin d'Hères, Grenoble, France

³ Department of Psychology, IRMaGe, Grenoble Alpes University, Grenoble, France

⁴ Department of Psychiatry and Neurology, Hospital of Grenoble, Grenoble Alpes University, La Tronche, France

Edited by:

Olivier A. Coubard, CNS-Fed, France

Reviewed by:

Hao Zhang, Pfizer Neuroscience, USA

Gregory Kroliczak, Adam Mickiewicz University in Poznan, Poland

*Correspondence:

Lysianne Beynel and Christian Marendaz, Department of Psychology, Laboratory of Psychology and Neurocognition, Grenoble Alpes University, Université Pierre Mendès France, BP 47, F-38040 Grenoble Cedex 9, Grenoble, France
e-mail: Lysianne.beynel@upmf-grenoble.fr;
Christian.Marendaz@upmf-grenoble.fr

The study assumed that the antisaccade (AS) task is a relevant psychophysical tool to assess (i) short-term neuromodulation of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) induced by intermittent theta burst stimulation (iTBS); and (ii) mood change occurring during the course of the treatment. Saccadic inhibition is known to strongly involve the DLPFC, whose neuromodulation with iTBS requires less stimulation time and lower stimulation intensity, as well as results in longer aftereffects than the conventional repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Active or sham iTBS was applied every day for 3 weeks over the left DLPFC of 12 drug-resistant bipolar depressed patients. To assess the iTBS-induced short-term neuromodulation, the saccadic task was performed just before (S1) and just after (S2) the iTBS session, the first day of each week. Mood was evaluated through Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) scores and the difference in scores between the beginning and the end of treatment was correlated with AS performance change between these two periods. As expected, only patients from the active group improved their performance from S1 to S2 and mood improvement was significantly correlated with AS performance improvement. In addition, the AS task also discriminated depressive bipolar patients from healthy control subjects. Therefore, the AS task could be a relevant and useful tool for clinicians to assess if the Transcranial magnetic stimulation (TMS)-induced short-term neuromodulation of the DLPFC occurs as well as a “trait vs. state” objective marker of depressive mood disorder.

Keywords: antisaccades, DLPFC, rTMS iTBS, bipolar disorder, short-term neuromodulation, long-term neuromodulation

INTRODUCTION

rTMS TREATMENT OF DEPRESSION: NECESSITY TO ASSESS THE INDUCED NEUROMODULATION

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive technique that induces a magnetic field on the skull which changes rapidly enough to induce electrical currents in underlying cortical tissue and thus to induce a neuromodulation effect (Hallet, 2000). Repeated TMS (rTMS) has been used as a therapeutic tool for the treatment of drug-resistant mood disorders since the 1990s; patients receive a daily dose of rTMS over frontal regions for several weeks. The rationale for this treatment is that whereas a single rTMS session induces an early long-term potentiation of the targeted cortical area (short-term neuromodulation), cumulative rTMS sessions induce widespread late long-term potentiation across multiple neural circuits (Noda et al., 2013).

Meta-analyses of rTMS as a treatment for depression have been recently published (Janicak et al., 2010; Slotema et al., 2010;

George and Post, 2011; Berlim et al., 2014). All these studies agree that the therapeutic efficacy of rTMS is statistically significant but affects few patients. For example, Berlim et al. (2014) showed that about 30% of depressed patients receiving active excitatory rTMS responded to the treatment compared to 10% of patients who received sham treatment (analysis based on 29 studies using randomized, double-blind and sham-controlled trials).

To improve the therapeutic efficacy of rTMS, a new protocol—theta burst stimulation (TBS)—(Huang et al., 2005) has been developed. TBS has been shown not to differ from rTMS in terms of strength and direction of aftereffects (Thut and Pascual-Leone, 2010; Di Lazzaro et al., 2011) but to exert longer-lasting post-stimulation effects (Thut and Pascual-Leone, 2010) with less stimulation time and lower stimulation intensity (Hinder et al., 2014). For these reasons TBS is of particular interest for clinicians, and recently some studies investigated the therapeutic effectiveness of TBS for the treatment of mood disorders, using intermittent theta

burst stimulation (iTBS) that produces long-term potentiation-like effects, or continuous TBS (cTBS) that produces long-term depression-like effects. Li et al. (2014) compared cTBS, iTBS and sham stimulation. They found that depressive mood improved in all groups, with a better antidepressant effect for iTBS (40% responders) than for cTBS (25% responders) and sham (13% responders). Plewnia et al. (2014) compared TBS to sham stimulation. They found that 56% of patients receiving active TBS responded to the treatment compared to 25% of patients who received sham treatment. As a whole, these results indicate that whatever the TMS protocol, the therapeutic efficacy of rTMS is statistically significant but remains limited, and the rTMS clinical relevance is still debated (Padberg and George, 2009).

Apart from idiopathic reasons, several technical/neuro-physiologic factors might account for the lack of TMS efficacy. For example, the stimulation parameters (intensity, frequency) might not be adjusted properly for every patient, the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) might be identified or targeted incorrectly (Fox et al., 2012), or the TMS treatment might fail to induce short-term neuromodulation of the DLPFC in some patients, which prevents the long-term potentiation. To move forward on these issues, it is crucial to ensure that TMS-induced neuromodulation of the DLPFC effectively occurs. This question requires the development of an instrument that can objectively assess this neuromodulation. To be helpful for clinicians, this instrument has to be non-invasive and easy to use. We assumed that an oculometric task such as the antisaccade (AS) task may provide such a tool (Crevits et al., 2005; Malsert et al., 2012a,b, 2013).

RELEVANCE OF AS TASK TO ASSESS TMS-INDUCED NEUROMODULATION OF THE DLPFC AND OF MOOD IMPROVEMENT

To perform an AS requires the inhibition of a reflexive saccade toward a target and the generation of a voluntary saccade in the opposite direction (Everling and Fischer, 1998). Several lines of evidence suggest that the DLPFC is involved in a cortical network underlying the inhibition process required to perform a correct AS. Some studies showed that lesions of the DLPFC in humans lead to an increase in inhibition errors during AS tasks (Pierrot-Deseilligny et al., 2003; Ploner et al., 2005). Electrophysiological and TMS studies confirmed the involvement of the DLPFC in saccadic inhibition, suggesting a lateralized inhibitory control of the DLPFC (Müri et al., 1999; Johnston and Everling, 2006; Wegener et al., 2008; Müri and Nyffeler, 2008; but Nyffeler et al., 2007). As a consequence, studying AS performance during rTMS treatment applied over the DLPFC, might inform about the rTMS-induced neuromodulation of this cortical region. Moreover, some studies showed that a clinical improvement could result in cognitive improvement. Biringer et al. (2005) showed that recovery from depression is associated with a recovery of many aspects of executive functions to a normal level. Moreover, using rTMS over the left DLPFC on treatment-resistant depressed patients, Kedzior et al. (2012) found, after 20 days of rTMS treatment, a cognitive improvement for these patients as well as a mood improvement. As a consequence, we expected that the saccadic task could also be a marker of mood improvement.

PILOT STUDY

To test the relevance of AS task to assess TMS-induced neuromodulation of the DLPFC and of mood improvement, we conducted a pilot study in 12 drug-resistant bipolar depressed patients receiving either active or sham iTBS over the left DLPFC for 1–3 weeks. Short-term TMS-induced neuromodulation was tested by comparing performances to a saccadic task performed just before and just after the iTBS session. It was expected that AS performances would be better just after the iTBS session than before for the iTBS active group and not for the sham group; and that changes in AS performances would be stronger in the contralateral hemifield of the stimulated DLPFC, i.e., here, the right hemifield. The relevance of the AS task to assess patients' mood improvement was analyzed by computing the correlation between mood improvement and AS performance improvement. Besides this, we examined the difference between depressed bipolar patients and healthy controls; it was expected that before treatment, patients' AS performances would be impaired compared to those of healthy subjects.

METHODS

EXPERIMENTAL DESIGN

Active or sham iTBS treatment was applied twice a day, 5 days a week for 1–3 weeks. Two sessions of saccadic task were conducted on the first day of each week (D0, D7, and D14), one session (S1) before the iTBS and a second (S2) immediately following the iTBS (Figure 1). To ensure that any improvement in the AS performances could not be accounted for by a simple learning effect, two training sessions were administered 4 days before (D-3) the beginning of the iTBS treatment to minimize the practice-related effects. Two sessions of the saccadic task were also performed at the end of the protocol (D18).

SUBJECTS

Patient group

Twelve patients (6 females, 6 males; mean age 51.6 ± 11.7 years) with drug-resistant bipolar disorder (Types I, II, or III) participated in this randomized double-blind placebo-controlled iTBS study. The study was approved by the regional Ethics Committee (Committee for the Protection of Persons in biomedical researches: CPP Sud-Est VI) and allowed by the ANSM (French National Agency for Medicines and Health Products Safety) (Authorization: 2010-A01085-34).

Patients were randomly assigned to the active or to the sham group. This randomization was performed using a randomization table and assessed 3 by 3 to have the same proportion of patients in each group. As allowed by the protocol of the study, the TMS operator did the un-blinding for the purpose of this study, independently from the clinical research team, who remained fully blind of each patient's treatment status.

The inclusion criteria were having a drug-resistant major depressive episode defined according to DSM IV-TR. The criterion of severity was a score of over 20 with a maximum of 60 on the *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale* (MADRS: Montgomery and Asberg, 1979) (see Table 1 for details). Drug resistance was defined as the absence of a response to any antidepressant treatment over at least a 4-week period

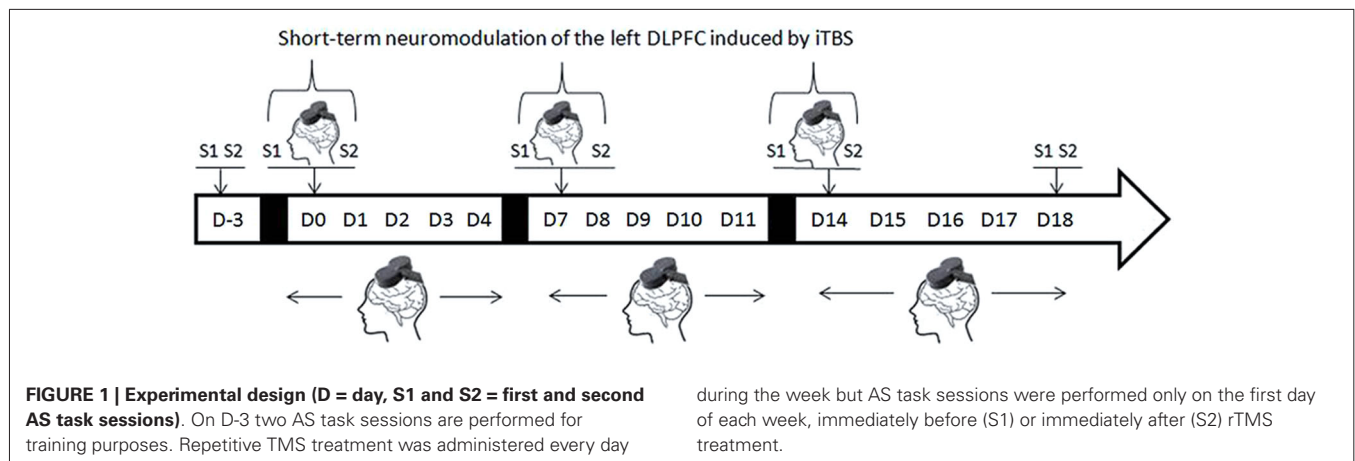


Table 1 | Individual MADRS scores arranged by Group (active vs. sham) and day of treatment (beginning vs. end) and intergroup comparisons.

Subjects	Group	MADRS beginning	MADRS end	Improvement
1	Active	30	8	73.3%
2	Active	36	13	63.9%
3	Active	38	13	65.8%
4	Active	32	23	28.1%
5	Active	24	8	66.7%
6	Sham	24	5	79.2%
7	Sham	25	16	36%
8	Sham	37	9	75.7%
9	Sham	27	4	85.2%
10	Sham	32	11	65.6%
11	Sham	38	36	5%
12	Sham	25	14	44%
Inter-Group Comparisons				
		(m ± SD)	t and p-values	
Active vs. Sham (beginning)		(32 ± 5 vs. 30 ± 6)	0.68 (0.51)	
Active vs. Sham (end)		(13 ± 6 vs. 14 ± 11)	−0.10 (0.92)	
Active vs. Sham (improvement)		(60 ± 18 vs. 56 ± 29)	0.25 (0.81)	

of time. Patients with a history of substance abuse and patients who did not meet inclusion criteria for use of TMS and MRI (no pacemaker, no history of epilepsy or other neurological disorders) were excluded. Mood-stabilizers were allowed during the treatment period only if the patients were stable for at least 4 weeks before the rTMS treatment. Only anxiolytic drugs (cyamemazine or hydroxyzine) at low doses could be administered if necessary during the rTMS treatment period.

Control group

Twelve control subjects (7 females, 5 males; mean age 50.6 ± 10.9 years) also participated in the study. These subjects had no psychiatric history and were not taking any medication. This group only performed one saccadic task session. Every participant provided written, informed consent.

INTERMITTENT THETA BURST STIMULATION (iTBS)

The iTBS was applied using a figure-of-eight coil (MCF-B65-H0) and an air-cooled stimulator (MagProX100, MagVenture). For each patient the left DLPFC was delimited using three-dimensional magnetic resonance imaging (3D-MRI). The TMS coil was monitored throughout stimulations using a neuronavigation device (TMS Navigator, Localite). We used an iTBS protocol in which a 2 s train of bursts containing three pulses at 50 Hz was repeated at 200 ms (i.e., 5 Hz) every 10 s (Huang et al., 2005), these parameters mimicked the theta rhythm in EEG nomenclature. The TMS operators applied the iTBS twice per day, with a minimum inter-session interval of 3 h every day for 1–3 weeks depending of clinical relevance. For each rTMS session 990 pulses were administered to give a total of 5 min 30 s of stimulation, thus, patients received 1980 pulses per day. Patients were stimulated with either an active coil (active group: $n = 5$) or a sham coil (sham group: $n = 7$). The sham coil made the same “clicking” sound than the active coil, and produced a weak magnetic field on the scalp for reproducing the same skin sensation than the active coil.

We individually set the stimulation intensity at 80% of the patient’s resting motor threshold (RMT), which we determined 3 days before the beginning of the iTBS treatment phase (D-3). We began by placing three electrodes over the patient’s first dorsal interosseous muscle (FDI) in a belly-tendon montage. Electromyograms were amplified (1–10 K), band-pass filtered (1–6 KHz), and sampled at 12 KHz using a Dantec Keypoint portable system (Natus Medical Incorporated). We placed the coil on the “hotspot”: the position on the motor cortex that elicited the greatest motor-evoked potential (MEP) in the contralateral FDI. We defined the RMT as the minimum stimulation intensity needed to evoke a MEP greater than 50 μ V on at least 5 out of 10 consecutive trials (Rossini et al., 1994).

SACCADIC TASK

We used an EyeLink 1000 video-based eye-tracking system (SR Research) with a temporal resolution of 500 Hz. The eye-tracker detects saccades automatically, using three thresholds: velocity (30°/s), acceleration (8000°/s²), and saccadic motion (0.15°).

Stimuli were displayed on a computer screen located 57 cm from the participants. The computer screen resolution was 1024×768 pixels and the screen refresh rate was 85 Hz. Participants were seated in a darkened room and their heads were stabilized using chin rests. We used a SPAN task (Saccade: Pro, Anti and No) which mixed three types of saccades: antisaccades (AS), no-saccades (NS) and prosaccades (PS). PS was used to verify that the bipolar patients did not suffer from a general deficit in saccadic function. Additionally, compared to a traditional AS task, this mixed saccadic paradigm increased the cognitive load in terms of executive functions, and thus reinforced the implication of the DLPFC (Smith and Jonides, 1999).

Each trial began with a 500 ms presentation of a white central fixation dot, and then the central fixation dot became red, blue, or green for 2 s. Participants were told to make a PS if it was green, an AS if it was red, or an NS response if it was blue (Figure 2). After this time, a blank screen was displayed for a 200 ms gap, and a “cue”, the number “0”, was flashed for 50 ms at 10° peripherally (randomly on the right or left side of the screen). During AS trials, patients had to look towards the opposite side from the cue as quickly as possible in order to identify a numeric target (“6” or “9”), which was presented for 1 s beginning as soon as they looked at the correct location (gaze-contingent display) or after a 2-s delay. During PS trials, patients had to look as quickly as possible towards the side of the cue to identify the numeric target. During NS trials, they had to keep their gaze fixed on the center of the screen. There was a break of 1 s between two successive trials. During the first SPAN session, both patients and healthy controls received 20 practice trials and 80 test trials (16 NS trials, 32 PS trials, and 32 AS trials). In the following SPAN sessions, patients performed 80 test trials. We assessed the performances using the inhibition error rate, i.e., the proportion of saccades towards the cue for AS and NS trials and the latency of correct saccades for PS and AS trials.

We analyzed the oculometric performance, i.e., the inhibition error rates and the saccadic reaction times using Matlab (MATLAB, R2009b, The MathWorks Inc., Natick, MA, 2009) and Statistica (Statistica 10, Statsoft Inc., 1984).

MOOD EVALUATION

We analyzed MADRS scores at the beginning and at the end of the experiment in order to assess mood changes over the time course of the experiment, as well as to assess responses to the iTBS treatment. We defined “response to the treatment” when there was a 50 % improvement of the MADRS score and “remission” when the MADRS score became lower than 8.

RESULTS

In the following results we only present the inhibition error rates in AS trials as we did not find any differences for PS, NS and latencies of AS trials.

COMPARISON OF “HEALTHY SUBJECTS VS. DEPRESSIVE BIPOLAR PATIENTS”

We performed an ANOVA on inhibition error rates with the Group (bipolar patients ($n = 12$) and healthy controls ($n = 12$)) as the between-subjects factor, and the Cue Position (left or right) as the within-subjects factor. This comparison was performed on the learning session only (D-3) for both groups. The ANOVA revealed a main effect of the Group ($F_{(1,22)} = 4.8$; $p = 0.04$). Patients committed significantly more errors than did controls (26.9% vs. 13.8%). We did not find any effect of the Cue Position, nor of the interaction Group \times Cue Position ($F_{(1,22)} < 1$).

SHORT-TERM iTBS NEUROMODULATION

We performed another ANOVA on inhibition error rates with the Group (active ($n = 5$) and sham ($n = 7$)) as the between-subjects factor, and the Session (Session 1 and Session 2) as the within-subjects factor. The ANOVA did not reveal any effect of

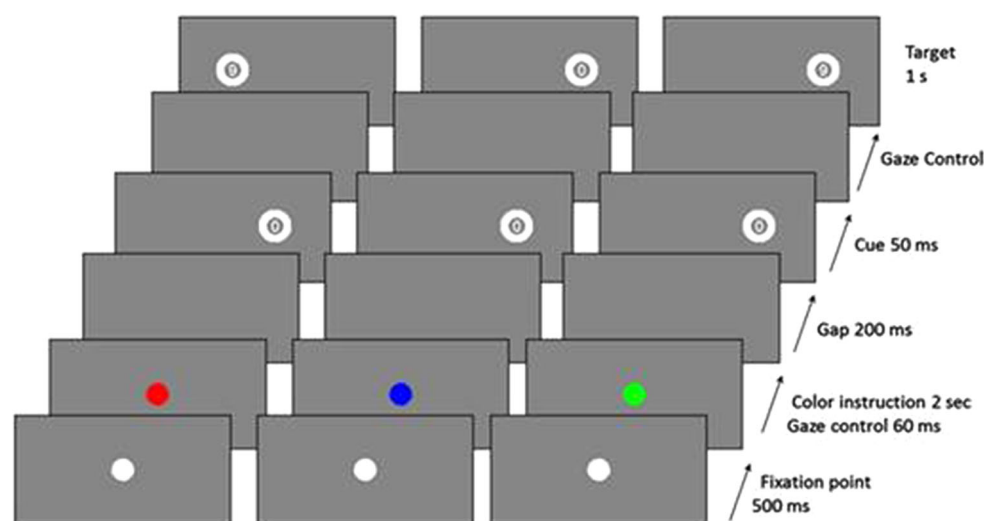
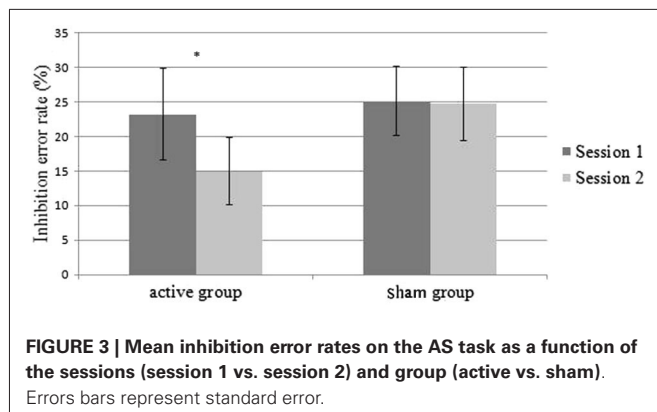


FIGURE 2 | Examples of trial sequences for the three trial types (red = AS, blue = NS, green = PS) (from Malsert et al., 2013).



the Group ($F_{(1,10)} < 1$). However, we found a main effect of the Session ($F_{(1,10)} = 6.29$; $p = 0.03$). Performances were improved in session 2 compared to session 1 (24.2% vs. 19.9%). We also found a significant interaction Group \times Session ($F_{(1,10)} = 5.29$; $p = 0.04$) (Figure 3). Patients in the active group committed fewer errors in session 2 than in session 1 (23.2% vs. 14.9%) ($F_{(1,10)} = 9.9$; $p = 0.01$), while the performances of the patients in the sham group did not show any improvements (25.1% vs. 24.8%) ($F_{(1,10)} < 1$) (Figure 3). When the cue was presented in the right hemifield (contralateral field of iTBS neuromodulation), 100% of patients in the active group improved their performances (vs. 57% of the sham group).

EFFECTS OF MOOD IMPROVEMENT

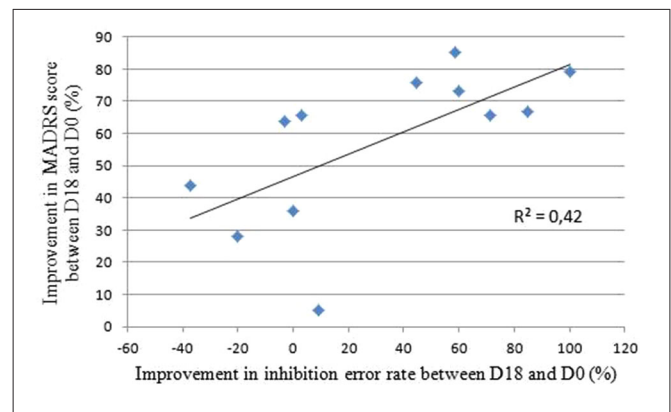
The MADRS scores analyses did not reveal any differences between the active and sham groups before the treatment ($p = 0.51$). After the treatment, four out of five patients in the active group and four out of seven in the sham group responded to the treatment i.e., showed an improvement of more than 50% on the MADRS scores. The t -tests did not reveal any differences between groups, neither on the MADRS scores nor for mood improvement (Table 1). To assess the relevance of the AS task as a marker of this mood improvement, we calculated the Pearson's correlation coefficient between the improvement in the MADRS scores and the difference in inhibition error rates between the end and the beginning of the treatment. We found a significant and positive linear association ($r = 0.65$; $p = 0.02$; $R^2 = 0.42$): better mood is associated with better performance in AS (Figure 4).

DISCUSSION

This study investigated the AS task as a psychophysical tool to assess the short-term neuromodulation that has been hypothesized to be induced by daily iTBS delivered over the left DLPFC. We also examined the ability of the AS task to discriminate depressive bipolar patients from healthy subjects, and to be a marker of mood improvement.

RELEVANCE OF AS TASK TO DISCRIMINATE DEPRESSED BIPOLAR PATIENTS FROM HEALTHY SUBJECTS

Over the past three decades, there has been an increase in the number of neuropsychophysical studies of saccadic performance



in psychiatric patient groups (Gooding and Basso, 2008). Some authors suggested that performance on the AS task could be used as a psychophysical marker for mood disorders (García-Blanco et al., 2013; Malsert et al., 2013). Our results confirmed that the AS task could discriminate depressed bipolar patients from healthy subjects. We did not find any group differences on PS performance, which means that depressive bipolar patients did not suffer from a general impairment in saccadic function.

Maybe due to the small number of patients, our study did not show group differences associated with the cue position, i.e., no cerebral asymmetry. Whether depressed bipolar patients display a cerebral asymmetry in the inhibitory functions of the DLPFC is still being discussed in the literature (Clark et al., 2006; Savitz and Drevets, 2009); it is a crucial issue since rTMS therapy is often based on the premise that left DLPFC is hypoactive in depression.

RELEVANCE OF AS TASK TO ASSESS SHORT-TERM iTBS-INDUCED NEUROMODULATION OF THE DLPFC

Until now only one study investigated the AS performance during rTMS treatment applied over the DLPFC to investigate the rTMS neuromodulation effect of this cortical region (Crevits et al., 2005). In their study, the left DLPFC of 11 depressed patients was stimulated with 1000 pulses per day of facilitatory rTMS (10 Hz). The treatment lasted for at least 10 sessions, with no more than one session a day, over a maximum period of 3 weeks. The AS task was only performed twice: before the first rTMS session and after the last rTMS session. They found a significant decrease in AS latencies at the end of the treatment. However, the absence of a control group of patients receiving sham rTMS prevented the authors from drawing any conclusions about the long-term effects of rTMS. Additionally, the latency reduction in AS might have reflected a practice effect as the AS task was being repeated at the end of the rTMS treatment. Chauvin et al. (2011) studied the evolution of performance across several sessions of an AS task and found that performance only improved (with decreases in AS latency and inhibition error rate)

over the two first sessions. Finally, mood improvement was able to explain the AS performance improvement (Salvadore et al., 2011).

In our knowledge, our study was the first research investigating by oculometry the short-term iTBS-induced neuromodulation of the DLPFC, using a neuronavigation system. As expected, we observed an aftereffect of the iTBS sessions: only the patients in the active group improved their capacity to inhibit the reflexive saccades immediately after the iTBS sessions. This improvement was consistently observed when the cue was presented in the right hemifield, i.e., processed by the left DLPFC. These results provide evidence that iTBS induces short-term neuromodulation of the targeted cortical area. This means that the AS task could be a useful instrument to ascertain whether short-term neuromodulation induced by iTBS occurs.

RELEVANCE OF AS TASK AS A POTENTIAL MARKER OF MOOD IMPROVEMENT

We found that the active and sham groups showed a similar mood improvement. This improvement in the sham group and possibly in the active group too was due to a placebo effect (see Mayberg et al., 2002). Some studies showed that mood improvement could result in cognitive improvement. Biringer et al. (2005) showed that recovery from major unipolar depression is associated with a recovery of many aspects of executive functioning, improving executive functioning to a normal level. In accordance with these studies, we found a significant correlation between mood improvement and AS improvement. This indicates that the saccadic task might not only be a useful marker of the short-term neuromodulation, but a marker of mood changes too.

CONCLUSION

This pilot study investigated the iTBS-induced short-term neuromodulation of the DLPFC. This is a crucial issue since little is known about the aftereffect of TBS over the DLPFC while being used in clinical research, in particular, with psychiatric disorders (Soekadar et al., 2009; Chistyakov et al., 2010; Holzer and Padberg, 2010; Plewnia et al., 2014). Exploring the rTMS/iTBS aftereffects requires the development of an instrument to enable one to objectively measure the short-term TBS-induced neuromodulation, which is the *sine qua non* condition to long-term neuromodulation taking place (Pascual-Leone et al., 1994; Valero-Cabré et al., 2011). Our study demonstrates that an AS task could be used to assess it. Moreover, we confirmed that AS performance could discriminate depressive bipolar patients from healthy subjects and be used as a marker of mood variation (response to treatment or relapse into illness) (Malsert et al., 2012b; Aleman, 2013).

However, due to the small sample size, our findings should be replicated using a larger cohort of patients. Moreover, the oculometric task could be improved by adding an emotional component to increase the load imposed on the DLPFC inhibitory control. Indeed, in humans, the existence of connections between the DLPFC and the limbic regions is well established, although the anatomical details of the connections remain unclear in humans (Fox et al., 2012) and monkeys

(Petrides and Pandya, 1999). Adding emotional cues should improve the psychometric relevance of the oculometric sessions (García-Blanco et al., 2013). Using an implicit emotional oculometric paradigm every day with depressive bipolar patients should enable a finer-grained analysis of short-term neuromodulation induced by rTMS over the DLPFC and could be a way to optimize and customize the TMS treatment by adjusting rTMS parameters of each patient according to the obtained post-effect.

AUTHOR AND CONTRIBUTORS

Alan Chauvin, Nathalie Guyader, and Christian Marendaz designed the research; Thierry Bougerol and David Szekely analyzed and interpreted clinical data; Lysianne Beynel, Alan Chauvin, Nathalie Guyader, Sylvain Harquel and Christian Marendaz performed research; Lysianne Beynel, Alan Chauvin, Nathalie Guyader, Sylvain Harquel and Christian Marendaz analyzed and interpreted data; Lysianne Beynel, Alan Chauvin, Nathalie Guyader, Sylvain Harquel, Christian Marendaz and Thierry Bougerol wrote the paper; Lysianne Beynel, Alan Chauvin, Nathalie Guyader, Sylvain Harquel, Christian Marendaz and Thierry Bougerol gave the final approval of the version to be published.

Lysianne Beynel, Alan Chauvin, Nathalie Guyader, Sylvain Harquel, Christian Marendaz, David Szekely and Thierry Bougerol agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by Grenoble-Alpes University, the National Center for Scientific Research (CNRS), Rhône-Alpes Region, Health and Society research association. The authors want to thank Marcia Bécu for her experimental help; Vincent Meille and Benoit Trojak for the DLPFC localization.

REFERENCES

- Aleman, A. (2013). Use of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment in psychiatry. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 11, 53–59. doi: 10.9758/cpn.2013.11.2.53
- Berlim, M. T., van den Eynde, F., Tovar-Perdomo, S., and Daskalakis, Z. J. (2014). Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol. Med.* 44, 225–239. doi: 10.1017/s0033291713000512
- Biringer, E., Lundervold, A., Stordal, K., Mykletun, A., Egeland, J., Bottlender, R., et al. (2005). Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 255, 373–380. doi: 10.1007/s00406-005-0577-7
- Chauvin, A., Guyader, N., Braun, M. N., Quetard, B., and Marendaz, C. (2011). Reliability and sensitivity of antisaccade in a block versus mixed paradigm. *Vis. Sci. Soc.* 11:551. doi: 10.1167/11.11.551
- Chistyakov, A. V., Rubicsek, O., Kaplan, B., Zaaroor, M., and Klein, E. (2010). Safety, tolerability and preliminary evidence for antidepressant efficacy of theta-burst transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 13, 387–393. doi: 10.1017/s146114571000027
- Clark, C. P., Brown, G. G., Archibald, S. L., Fennema-Notestine, C., Braun, D. R., Thomas, L. S., et al. (2006). Does amygdalar perfusion correlate with

- antidepressant response to partial sleep deprivation in major depression? *Psychiatry Res.* 146, 43–51. doi: 10.1016/j.psychres.2005.09.007
- Crevits, L., van den Abbeele, D., Audenaert, K., Goethals, M., and Dierick, M. (2005). Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on saccades in depression: a pilot study. *Psychiatry Res.* 135, 113–119. doi: 10.1016/j.psychres.2003.10.008
- Di Lazzaro, V., Dileone, M., Pilato, F., Capone, F., Musumeci, G., Ranieri, F., et al. (2011). Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *J. Neurophysiol.* 105, 2150–2156. doi: 10.1152/jn.00781.2010
- Everling, S., and Fischer, B. (1998). The antisaccade: a review of basic research and clinical studies. *Neuropsychologia* 36, 885–899. doi: 10.1016/s0028-3932(98)00020-7
- Fox, M. D., Buckner, R. L., White, M. P., Greicius, M. D., and Pascual-Leone, A. (2012). Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol. Psychiatry* 72, 595–603. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.04.028
- García-Blanco, A. C., Perea, M., and Salmerón, L. (2013). Attention orienting and inhibitory control across the different mood states in bipolar disorder: an emotional antisaccade task. *Biol. Psychol.* 94, 556–561. doi: 10.1016/j.biopsycho.2013.10.005
- George, M. S., and Post, R. M. (2011). Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *Am. J. Psychiatry* 168, 356–364. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10060864
- Gooding, D. C., and Basso, M. A. (2008). The tell-tale tasks: a review of saccadic research in psychiatric patient populations. *Brain Cogn.* 68, 371–390. doi: 10.1016/j.bandc.2008.08.024
- Hallet, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406, 147–150. doi: 10.1038/35018000
- Hinder, M. R., Goss, E. L., Fujiyama, H., Canty, A. J., Garry, M. I., Rodger, J., et al. (2014). Inter- and intra-individual variability following intermittent theta burst stimulation: implications for rehabilitation and recovery. *Brain Stimul.* 7, 365–371. doi: 10.1016/j.brs.2014.01.004
- Holzer, M., and Padberg, F. (2010). Intermittent theta burst stimulation (iTBS) ameliorates therapy-resistant depression: a case series. *Brain Stimul.* 3, 181–183. doi: 10.1016/j.brs.2009.10.004
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., and Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45, 201–206. doi: 10.1016/j.neuron.2004.12.033
- Janicak, P. G., Nahas, Z., Lisanby, S. H., Solvason, H. B., Sampson, S. M., McDonald, W. M., et al. (2010). Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. *Brain Stimul.* 3, 187–199. doi: 10.1016/j.brs.2010.07.003
- Johnston, K., and Everling, S. (2006). Monkey dorsolateral prefrontal cortex sends task-selective signals directly to the superior colliculus. *J. Neurosci.* 26, 12471–12478. doi: 10.1523/jneurosci.4101-06.2006
- Kedzior, K. K., Rajput, V., Price, G., Lee, J., and Martin-Iverson, M. (2012). Cognitive correlates of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment-resistant depression—a pilot study. *BMC Psychiatry* 12:163. doi: 10.1186/1471-244X-12-163
- Li, C. T., Chen, M. H., Juan, C. H., Huang, H. H., Chen, L. F., Hsieh, J. C., et al. (2014). Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study. *Brain* 137, 2088–2098. doi: 10.1093/brain/awu109
- Malsert, J., Chauvin, A., Guyader, N., Polosan, M., Szekely, D., Bougerol, T., et al. (2013). Saccadic performance and cortical excitability as trait-markers and state-markers in rapid cycling bipolar disorder: a two-case follow-up study. *Front. Psychiatry* 3:112. doi: 10.3389/fpsy.2012.00112
- Malsert, J., Guyader, N., Chauvin, A., and Marendaz, C. (2012a). Having to identify a target reduces antisaccade latencies in mixed saccadic paradigms: a top-down effect released by tonic prefrontal activation? *Cogn. Neurosci.* 3, 105–111. doi: 10.1080/17588928.2012.666965
- Malsert, J., Guyader, N., Chauvin, A., Polosan, M., Poulet, E., Szekely, D., et al. (2012b). Antisaccades as a follow-up tool in major depressive disorder therapies: a pilot study. *Psychiatry Res.* 200, 1051–1053. doi: 10.1016/j.psychres.2012.05.007
- Mayberg, H. S., Silva, J. A., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Mahurin, R. K., McGinnis, S., et al. (2002). The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am. J. Psychiatry* 159, 728–737. doi: 10.1176/appi.ajp.159.5.728
- Montgomery, S. A., and Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry* 134, 382–389. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
- Müri, R. M., and Nyffeler, T. (2008). Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades as revealed by lesion studies with neurological patients and transcranial magnetic stimulation (TMS). *Brain Cogn.* 68, 284–292. doi: 10.1016/j.bandc.2008.08.018
- Müri, R. M., Rivaud, S., Gaymard, B., Ploner, C. J., Vermersch, A. I., Hess, C. W., et al. (1999). Role of the prefrontal cortex in the control of express saccades. A transcranial magnetic stimulation study. *Neuropsychologia* 37, 199–206. doi: 10.1016/s0028-3932(98)00094-3
- Noda, Y., Nakamura, M., Saeki, T., Inoue, M., Iwanari, H., and Kasai, K. (2013). Potentiation of quantitative electroencephalograms following prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Neurosci. Res.* 77, 70–77. doi: 10.1016/j.neures.2013.06.002
- Nyffeler, T., Müri, R. M., Bucher-Ottiger, Y., Pierrot-Deseilligny, C., Gaymard, B., and Rivaud-Pechoux, S. (2007). Inhibitory control of the human dorsolateral prefrontal cortex during the anti-saccade paradigm a transcranial magnetic stimulation study. *Eur. J. Neurosci.* 26, 1381–1385. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05758.x
- Padberg, F., and George, M. S. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Exp. Neurol.* 219, 2–13. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.04.020
- Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E. M., and Hallet, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 117, 847–858. doi: 10.1093/brain/117.4.847
- Petrides, M., and Pandya, D. N. (1999). Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur. J. Neurosci.* 11, 1011–1036. doi: 10.1046/j.1460-9568.1999.00518.x
- Pierrot-Deseilligny, C., Müri, R. M., Ploner, C. J., Gaymard, B., Demeret, S., and Rivaud-Pechoux, S. (2003). Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain* 126, 1460–1473. doi: 10.1093/brain/awg148
- Plewnia, C., Pasqualetti, P., Große, S., Schlipf, S., Wasserka, B., Zwissler, B., et al. (2014). Treatment of major depression with bilateral theta burst stimulation: a randomized controlled pilot trial. *J. Affect. Disord.* 156, 219–223. doi: 10.1016/j.jad.2013.12.025
- Ploner, C. J., Gaymard, B. M., Rivaud-Pechoux, S., and Pierrot-Deseilligny, C. (2005). The prefrontal substrate of reflexive saccade inhibition in humans. *Biol. Psychiatry* 57, 1159–1165. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.02.017
- Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., et al. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 91, 79–92. doi: 10.1016/0013-4694(94)90029-9
- Salvadore, G., Nugent, A. C., Lemaire, H., Luckenbaugh, D. A., Tinsley, R., Cannon, D. M., et al. (2011). Prefrontal cortical abnormalities in currently depressed versus currently remitted patients with major depressive disorder. *Neuroimage* 54, 2643–2651. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.011
- Savitz, J., and Drevets, W. C. (2009). Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33, 699–771. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.01.004
- Slotema, C. W., Blom, J. D., Hoek, H. W., and Sommer, I. E. (2010). Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J. Clin. Psychiatry* 71, 873–884. doi: 10.4088/JCP.08m04872gre
- Smith, E. E., and Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283, 1657–1661. doi: 10.1126/science.283.5408.1657
- Soekadar, S. R., Arfeller, C., Rilk, A., Plontke, S. K., and Plewnia, C. (2009). Theta burst stimulation in the treatment of incapacitating tinnitus accompanied by severe depression. *CNS Spectr.* 14, 208–211.

- Thut, G., and Pascual-Leone, A. (2010). A review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience. *Brain Topogr.* 22, 219–232. doi: 10.1007/s10548-009-0115-4
- Valero-Cabré, A., Pascual-Leone, A., and Coubard, O. (2011). La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) dans la recherche en neuroscience. *Rev. Neurol.* 167, 291–316. doi: 10.1016/j.neurol.2010.10.013
- Wegener, S. P., Johnston, K., and Everling, S. (2008). Microstimulation of monkey dorsolateral prefrontal cortex impairs antisaccade performance. *Exp. Brain Res.* 190, 463–473. doi: 10.1007/s00221-008-1488-4

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received: 04 February 2014; accepted: 31 July 2014; published online: 19 August 2014.

Citation: Beynel L, Chauvin A, Guyader N, Harquel S, Szekely D, Bougerol T and Marendaz C (2014) What saccadic eye movements tell us about TMS-induced neuromodulation of the DLPFC and mood changes: a pilot study in bipolar disorders. *Front. Integr. Neurosci.* 8:65. doi: 10.3389/fnint.2014.00065

This article was submitted to the journal *Frontiers in Integrative Neuroscience*.

Copyright © 2014 Beynel, Chauvin, Guyader, Harquel, Szekely, Bougerol and Marendaz. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Dans cette étude « Dep-Bip », nous avons pu observer que les performances en AS pouvaient renseigner sur (i) l'amélioration thymique et (ii) sur la neuromodulation à très court terme du CPFDL générée par la stimulation iTBS. Dans l'étude suivante, nous avons voulu évaluer les post-effets d'un protocole de stimulation classique et d'un protocole de stimulation rythmé ciblant le CPFDL. En effet, il a été clairement démontré dans la littérature que le post-effet des protocoles rythmés de stimulation était plus durable que celui des protocoles classiques. Toutefois ces études se basent essentiellement sur les réponses du cortex moteur. Nous avons donc voulu savoir s'il en était de même pour le CPFDL, cible principale des études cliniques utilisant la rTMS pour traiter la dépression. Répondre à cette question nécessitait de réaliser le test saccadique trois fois (une fois avant la stimulation, une fois après et une fois trente minutes après) ; cela n'était pas envisageable avec les patients pour qui la réalisation de deux sessions était déjà relativement éprouvante. Nous avons donc décidé de travailler avec des sujets sains avec, en miroir de l'étude des patients « Dep-Bip », non plus une neuromodulation excitatrice mais inhibitrice. Abordons cette étude intitulée « NeuroMod ».

III.2. Etude 2 : « NeuroMod » (non publiée car encore prospective)

Introduction

Le but de cette étude prospective est d'évaluer l'efficacité respective de deux protocoles de neurostimulation : le protocole classique rTMS 1 Hz et le protocole rythmé cTBS. Il a été démontré que le protocole de cTBS présentait trois principaux avantages par rapport aux protocoles classiques : une durée de stimulation plus courte (< 5 min pour la cTBS vs.. > 15 min pour la rTMS 1Hz), une intensité de stimulation plus faible (80% aMT pour la cTBS vs. supérieur ou égal au rMT pour la rTMS 1Hz), un post-effet plus durable pour les protocoles de stimulation rythmés que pour les protocoles classiques de stimulation. Toutefois, ces avantages ressortent de recherches réalisées quasi-uniquement sur le cortex moteur. Or, dans les études cliniques sur la dépression utilisant la rTMS, la cible de neurostimulation n'est pas le cortex moteur mais le CPFDL. Les avantages en termes de post-effet sont-ils les mêmes sur le CPFDL que sur le cortex moteur ? Cette question, bien que cruciale pour la recherche clinique, est largement ignorée dans la littérature actuelle. A notre connaissance, une seule étude a comparé l'efficacité des protocoles classiques et rythmés sur une structure autre que le cortex moteur (Nyffeler et al., 2006). Cette étude portait sur le champ oculaire frontal (FEF) droit et comprenait 600 pulses à 80 % du seuil moteur au repos de rTMS 1 Hz ou de cTBS. Pour comparer l'efficacité de chaque protocole, et compte tenu du rôle du FEF dans le déclenchement saccadique, l'analyse portait sur les performances en prosaccades. Les résultats ont montré une dégradation des performances après la neurostimulation inhibitrice du FEF, reflétée par une augmentation des latences saccadiques. La dégradation perdurait plus longtemps pour la cTBS : une trentaine de minutes pour la cTBS contre une huitaine de minutes pour la rTMS 1 Hz. Ces résultats étendent donc à la structure corticale FEF, les propriétés de la cTBS obtenues pour cortex moteur. Toutefois, dans cette étude, l'intensité de stimulation était fixée à 80 % du seuil moteur au repos pour chaque protocole. Cette intensité est largement supérieure à l'intensité définie dans le protocole original de Huang et al. (2005) qui préconisaient une intensité de 80 % du seuil moteur actif. A l'inverse, 80 % du seuil moteur au repos paraît être une intensité très faible par rapport aux intensités classiquement utilisées pour les protocoles de rTMS 1 Hz, généralement supérieures ou égales au seuil moteur au repos. Les effets observés sont donc peut-être uniquement dépendants de l'intensité de stimulation (une sur-stimulation pour la cTBS et une sous-stimulation pour la rTMS 1 Hz). Nous avons donc réalisé une étude en utilisant des intensités de stimulation plus usuelles et

avons ciblé le CPFDL, la cible principale des stimulations rTMS dans le traitement de la dépression. Nous avons étudié l'effet des protocoles de stimulations classiques et rythmés avec un paradigme saccadique mixant prosaccades, antisaccades et non saccades et utilisant des visages exprimant une émotion de joie ou de tristesse (SPAN émotionnel). Nous avons utilisé un SPAN émotionnel car nos précédentes études ont mis en évidence une différence entre les performances de patients en dépression bipolaire et celles de sujets sains en fonction des valences émotionnelles des visages (annexe 8, voir également García-Blanco et al., 2013). Plus précisément, les patients en dépression commettent plus d'erreurs en AS pour les visages exprimant de la joie que pour les visages exprimant de la tristesse, alors que les sujets contrôles font plus d'erreurs pour les visages exprimant de la tristesse. Compte tenu du fait que cette étude prospective « sujets sains » se voulait « en miroir » de celles des patients, la neurostimulation du CPFDL était inhibitrice. Nous profitons de la présentation de cette étude pour spécifier plus en détails la méthodologie expérimentale.

Méthode

Participants

Vingt-quatre sujets (9 hommes, 15 femmes) âgés de 19 à 60 ans ($m = 26.7 \pm 9.8$ ans) ont été recrutés pour participer à cette étude. Tous avaient une vue normale ou corrigée, ne présentaient pas de pathologie psychiatrique ou neurologique patente et ne prenaient ni anxiolytiques, ni antidépresseurs, ni sédatifs, ni neuroleptiques. Tous ont été informés des risques potentiels liés à l'expérimentation en TMS et ont rempli un auto-questionnaire (annexe 1) de sélection à la rTMS (Lefaucheur et al., 2011) et à l'IRM (annexe 2), ainsi qu'un formulaire de consentement éclairé avant la passation. L'intérêt scientifique, les modalités pratiques ainsi que les aspects éthiques de l'étude ont été validés par le CPP SUD EST V le 20/01/2014 et par l'ANSM le 28/02/2014 (ID RCB : 2013-A01734-41) et l'étude est enregistrée sur ClinicalTrials.gov (numéro : NCT02168413).

Déroulement de l'expérience

Le premier jour de l'expérience (J-3), l'IRM anatomique de chaque participant était acquise puis les participants réalisaient trois sessions du test saccadique (SPAN émotionnel). Trois jours plus tard (J0), les participants revenaient pour la première séance de neurostimulation (cTBS ou rTMS 1Hz), l'ordre des protocoles de stimulation était contrebalancé entre les

sujets. Trois sessions de SPAN émotionnel étaient effectuées : avant la stimulation du CPFDL (pré), juste après la stimulation (post) et trente minutes après la stimulation (post-30). Chaque participant revenait à J7, une semaine après la deuxième séance, et l'expérience se déroulait de la même façon avec le deuxième protocole de stimulation (cTBS ou rTMS) (Figure 18). Pour chaque jour de neurostimulation, pendant la pause entre les deux dernières passations de SPAN émotionnel, les participants restaient au calme dans un bureau et remplissaient des échelles de Lickert. Ces échelles étaient complétées afin de nous permettre d'étudier les possibles changements d'humeur des participants dus à la neurostimulation du CPFDL. Six caractéristiques thymiques étaient évaluées : malheureux/heureux, triste/joyeux, mou/tonique, calme/agité, morne/vivant, sérieux/souriant sur des échelles en 11 points [-5 ; 5], le « 0 » représentant un état identique après la stimulation par rapport à avant la stimulation (annexe 4).

Notons que la première séance de neurostimulation du CPFDL était précédée de stimulations du cortex moteur, afin de déterminer le hot spot et le seuil moteur (cf. procédure) du muscle ciblé (premier interosseux dorsal), au repos ou actif en fonction du protocole de stimulation défini, afin de déterminer l'intensité de stimulation du CPFDL. Lors de la deuxième séance de neurostimulation, nous repartions du hot sport défini la fois précédente, et évaluions le seuil moteur actif ou au repos juste avant la séance de stimulation. A la fin des trois jours d'expérience les participants recevaient une rémunération de 60 euros pour leur participation.

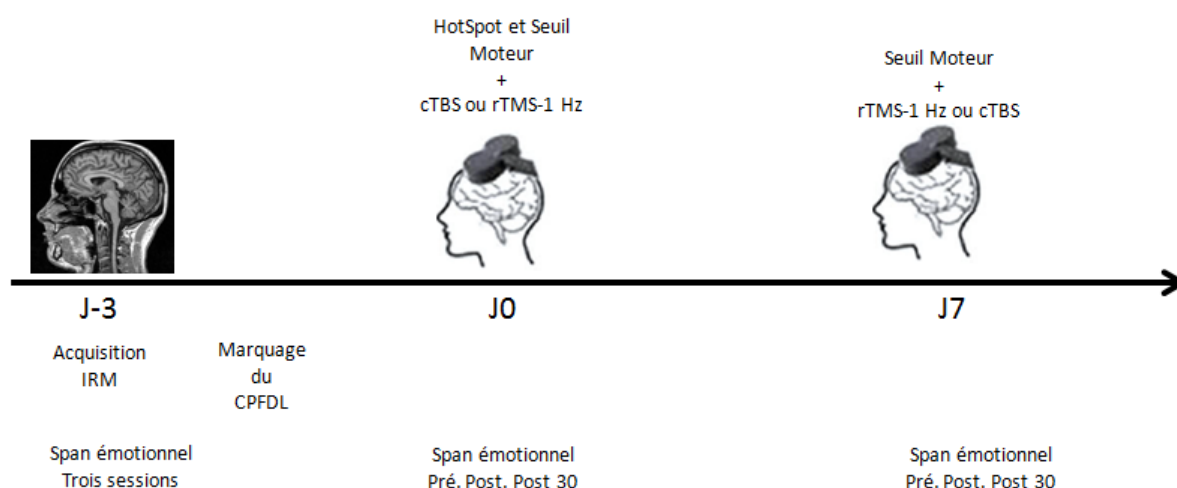


Figure 18 : Design expérimental de l'étude.

IRM Anatomique et marquage du CPFDL

L'acquisition des IRM anatomiques (Achieva 3.0 T TX, Philips, Netherlands) était réalisée sur la plateforme UMS IRMage. Les coordonnées MNI (Montreal Neurological Institute) du CPFDL (CPFDL gauche : -44, 41, 31 ; CPFDL droit : 41, 44, 30) étaient projetées sur l'IRM anatomique propre à chaque sujet en utilisant la transformation spatiale inverse réalisée selon la procédure de normalisation de SPM8.

Matériel TMS

Les stimulations appliquées sur le cortex moteur et sur le CPFDL étaient réalisées avec un système de neuronavigation (Localite) permettant de suivre sur un écran la position et l'orientation de la bobine de stimulation en temps réel par rapport à l'IRM anatomique de chaque sujet. Pour les stimulations du cortex moteur nous avons utilisé le stimulateur MagPro X100 (MagVenture®) comprenant deux générateurs (MagOption) et un système de refroidissement. Une bobine en huit (référence : MC-B65-HO-2) était maintenue par l'expérimentateur manuellement sur la tête des sujets, avec un feedback visuel de la position de la bobine sur l'IRM des sujets via l'interface de neuronavigation. Pour les stimulations du CPFDL, nous avons utilisé un robot d'assistance à la TMS (Axilum Robotics), maintenant une bobine en huit de diamètre 2*75 mm, connectée au stimulateur MagPro X100 (Figure 19). Le robot, piloté par le système de neuronavigation, présente l'avantage de s'adapter en temps réel et de façon très précise au moindre mouvement de la tête du sujet.

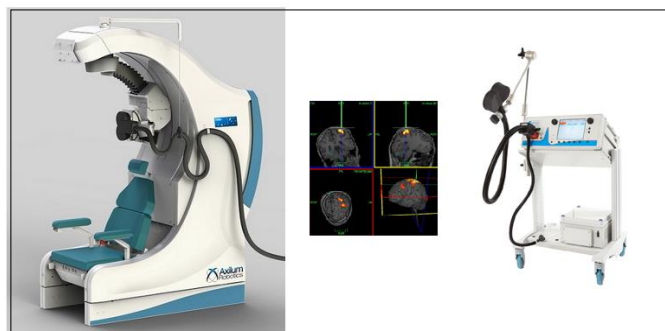


Figure 19 : Robot d'assistance à la TMS (Axilum Robotics) ; système de neuronavigation (Localite) ; stimulateur TMS (MagVenture).

Procédure

Après avoir confortablement installé les sujets dans un fauteuil, une référence est collée sur leur front, qui sera repérée par le système de neuronavigation. Trois électrodes auto-adhésives sont placées sur la main des sujets : une sur la partie proximale à l'intérieur de l'index, une autre entre le pouce et l'index et la troisième à l'extrémité du cubitus (électrode de référence). Cette configuration permet de recueillir les potentiels évoqués moteur (PEM) du premier muscle interosseux dorsal de la main controlatérale au cortex moteur stimulé. Durant la passation, les sujets positionnent leurs mains paumes vers le haut en relâchant au maximum leurs bras afin que le signal électromyographique soit optimal. Le recueil des PEM se fait grâce à un électromyographe (Dantec Keypoint portable) connecté à un ordinateur portable comprenant le logiciel Keypoint. La bobine de stimulation est maintenue par l'expérimentateur tangentiellement au crâne des sujets avec un angle de 45 ° par rapport à l'axe nasion-inion. La première étape consiste à déterminer le **hotspot**, c'est-à-dire la cible corticale optimale produisant le « meilleur » PEM du muscle ciblé (premier interosseux dorsal), en termes d'amplitude et de forme. La deuxième étape consiste à déterminer le **seuil moteur** au repos (ou actif en fonction du type de protocole). Nous disposons pour cette étape du logiciel Motor Threshold Assessment Tool (TMTAT 2.0) qui opérationnalise une procédure psychophysique de seuil adaptatif et permet d'estimer le seuil moteur en une trentaine d'essais adaptatifs (Awiszus & Borckardt, 2011). Le seuil moteur au repos est défini comme la plus petite intensité de stimulation générant un PEM d'au moins 50 µV dans 50 % des cas. Le seuil moteur actif est défini quant à lui comme la plus petite intensité de stimulation permettant de générer un PEM d'au moins 200 µV dans 50 % des cas lorsque le sujet exerce une contraction du muscle visé à 20 % de sa force de contraction maximale. La force du sujet est déterminée au préalable à l'aide d'un dynamomètre à main (modèle S216, Qubic system) couplé à une interface d'enregistrement de données Labpro (Vernier®), le tout relié à un ordinateur qui affiche en direct la force exercée sur le dynamomètre, en Newton. Une fois le seuil moteur actif ou au repos obtenu, les sujets passent ensuite sur le fauteuil du robot TMS qui positionne alors la bobine sur le CPFDL, préalablement défini sur leur IRM. Il est alors demandé aux participants de rester détendu pendant les stimulations cTBS ou rTMS 1 Hz.

Paramètres de stimulation

Le protocole de rTMS 1Hz est appliqué à une intensité de 100 % du seuil moteur au repos ; 990 pulses sont envoyés, soit une durée de stimulation de 17 minutes. Les stimulations du protocole de cTBS sont délivrées à une intensité de 80 % du seuil moteur actif, 990 pulses sont également envoyés pour une durée totale d'une minute et vingt secondes. Nous avons utilisé un ajustement de l'intensité de stimulation en fonction de la distance scalp/cortex de chaque sujet, ce qui permettait une neurostimulation théoriquement identique entre tous les sujets. Pour cela, chaque millimètre de différence de la distance scalp/cortex du CPFDL en moins ou en plus par rapport à la distance scalp/cortex du cortex moteur nécessite une augmentation ou une diminution de 2.8 % de l'intensité de la stimulation pour parvenir à une stimulation d'intensité équivalente à celle pratiquée au niveau moteur (Stokes et al., 2007). La formule appliquée pour obtenir l'intensité de stimulation pour le CPFDL selon la distance scalp/cortex (*AjustCPFDL%*) est la suivante :

$$\text{AjustCPFDL\%} = \text{CPFDL\%} - (2,8\% * (\text{D}_{\text{M1}} - \text{D}_{\text{CPFDL}})) ,$$

avec :

D_{CPFDL} = distance scalp/cortex du CPFDL (en mm)

D_{M1} = distance scalp/cortex de M1 (en mm)

CPFDL% = intensité de stimulation initiale correspondant à 120% du rMT ou 80 % de l'aMT.

Oculométrie - Matériel

L'expérience d'oculométrie se déroule dans une pièce obscurcie, calme et proche de la salle de TMS. Le participant est assis à 57 cm (1 cm = 1 degré angulaire) d'un écran d'ordinateur de 21 pouces, de résolution 1024 * 768 pixels et de fréquence 100 Hz. Les participants placent leur tête sur une mentonnière, et leur front est maintenu par un support permettant de minimiser les mouvements de tête durant l'expérience. Les mesures de mouvements oculaires sont effectuées par un oculomètre (EyeLink 1000, SR Research, Mississauga, Ontario, Canada) doté d'une résolution temporelle de 1000 Hz et d'une précision théorique de 0.5 °. Après avoir installé le participant, la mise au point de la caméra est effectuée, suivie d'une phase de calibration consistant à fixer successivement neuf points sur les bords de l'écran.

Oculométrie – Procédure

Chaque essai débute par un point blanc de fixation au centre de l'écran pendant 500 ms suivi d'un visage exprimant de la tristesse ou de la joie, encadré de rouge de vert ou de bleu, la couleur indiquant le type de saccade à réaliser (i.e., vert : PS, rouge : AS et bleu : NS). Le visage est présenté pendant 2500 ms et disparaît 200 ms avant l'apparition de l'indice (Gap, favorisant les saccades express). L'indice est un 0 entouré d'un cercle blanc flashé pendant 50 ms à 10° d'excentricité sur la gauche ou la droite de l'écran. L'enchaînement des stimuli propre à chaque essai est piloté par le regard. Une fois que le regard du participant est maintenu pendant au moins 10 ms dans la zone d'apparition de la cible, cette dernière apparaît sous la forme d'un 6 ou d'un 9 (ou d'un 0 dans le cadre des NS) dans un cercle blanc de 1.2 ° (Figure 20). Il est demandé au sujet, comme dans le SPAN classique, d'identifier oralement la cible à chaque essai. Huit visages issus de la base de données STOIC de Gosselin et al. (in press) (http://www.mapageweb.umontreal.ca/gosselif/sroyetal_sub.pdf) ont été sélectionnés : quatre visages d'hommes et quatre visages de femmes exprimant de la joie ou de la tristesse et Une fois le chiffre de la cible identifié, un nouvel écran gris apparaît pendant 1000 ms puis l'essai suivant commence.

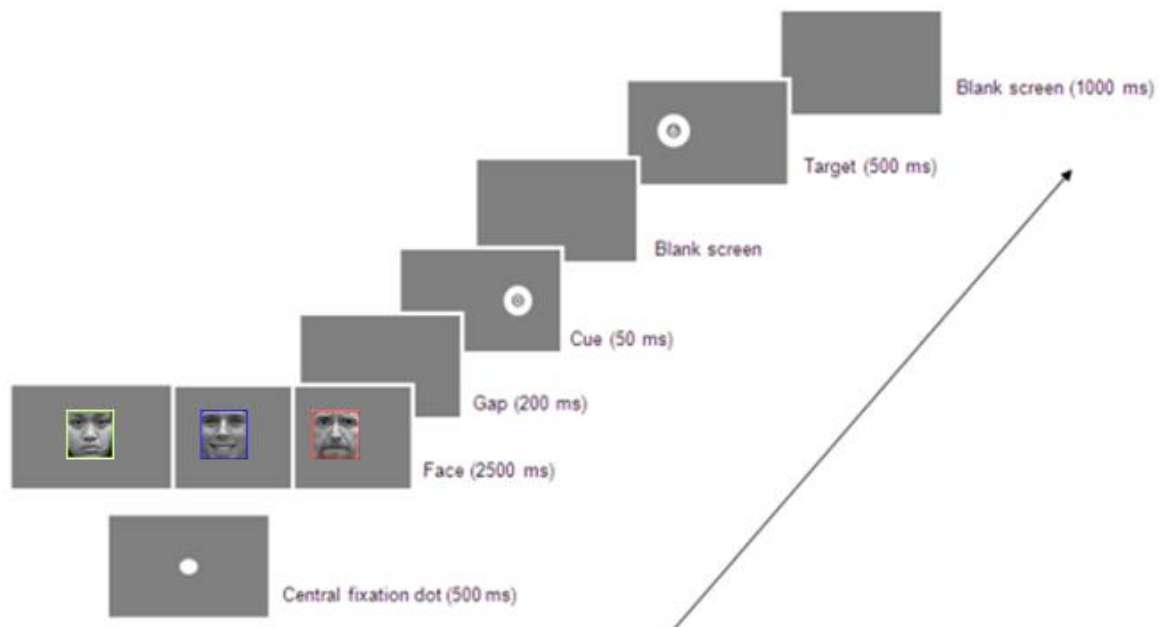


Figure 20 : Représentation du paradigme saccadique SPAN émotionnel.

Chaque session comporte 96 essais aléatorisés (60 AS, 24 PS, 12 NS), précédés de 20 essais d'apprentissage. Chaque session est réalisée trois fois : avant la stimulation (session pré-),

après la stimulation (session post-) et 30 minutes après la stimulation (session post-30), afin de pouvoir étudier la durée des post-effets de chaque protocole TMS. Le critère des trente minutes a été choisi en fonction de la littérature mettant en évidence que le post-effet de la rTMS durait moins de trente minutes, alors que celui de la cTBS s'étendait au-delà de trente minutes (Huang et al., 2005). Notons que lors du premier jour de passation sans stimulation du CPFDL, les sujets ont également réalisés trois sessions de SPAN émotionnel. Enfin, la phase d'entraînement n'était réalisée que lors de la première passation.

Variables mesurées et pré-traitement des données

Nous nous sommes intéressés comme dans les études précédentes aux latences des saccades correctement réalisées, en AS et en PS, et aux erreurs d'inhibition lors des AS et des NS, c'est-à-dire le fait de porter le regard sur l'indice plutôt que dans la position en miroir ou de le maintenir au centre de l'écran. Pour analyser les latences nous avons au préalable filtré les données brutes recueillies. Plus précisément, nous avons éliminé pour chaque sujet et pour chaque session toutes les latences inférieures à 70 ms. Cette valeur seuil, usuelle dans la littérature, permet de ne pas inclure dans les données les saccades dites d'anticipation. Nous avons également supprimé toutes les latences supérieures à 2 écarts-types de la moyenne.

Hypothèses

Nous attendons dans un premier temps un effet d'apprentissage, i.e., au niveau opératoire une diminution des latences et du taux d'erreurs en AS entre la première et la deuxième session (Chauvin, Guyader, Braun, Quetard, & Marendaz, 2011 ; Dyckman & McDowell, 2005).

Concernant l'effet des protocoles de neurostimulation inhibitrice du CPFDL, compte tenu du rôle de ce cortex dans le contrôle saccadique, nous attendons une dégradation des performances en AS et en NS en deuxième session (juste après la neurostimulation) par rapport à la première session (avant la stimulation), reflétée par une augmentation des latences en AS et du taux d'erreurs en AS et en NS. De plus, étant donné l'hypothèse selon laquelle la cTBS aurait un post-effet plus durable que la rTMS 1Hz, nous nous attendons à une normalisation des performances en session post-30 (30 minutes après la stimulation) pour la rTMS mais non pour la cTBS.

Résultats

Effet d'apprentissage :

Pour tester l'effet d'apprentissage, nous avons étudié l'évolution des performances lors des trois premières sessions (trois sessions de J-3) avec une ANOVA à mesures répétées en prenant en compte le facteur session à trois modalités. Le tableau 1 résume les indices de distribution (moyennes et erreurs standards) des latences et des erreurs des différents types de saccades en fonction de chacune des sessions, ainsi que les scores d'efficacité inverse (IES). L'analyse des latences en AS révèle un effet principal tendanciel de la session ($F(2,46) = 2.47$; $p = .09$). Les analyses, après correction par un test de Bonferroni, mettent en évidence une diminution tendancielle des latences à la deuxième session (246.82 ± 14.26 ms) par rapport à la première session (267.44 ± 13.10 ms) ($F(1,23) = 9.38$; $p = .10$).

Un sujet a été exclu de l'analyse des taux d'erreurs en AS car il présentait des données aberrantes (s'écartant de plus de deux écart-type de la moyenne). L'analyse ne montre pas d'effet principal de la session ($F(2,44) < 1$). Nous avons calculé un score de performance globale, appelé score d'efficacité inverse, regroupant les latences et le taux d'erreurs selon la formule suivante : $IES = \text{latences correctes en ms} / \text{taux d'essais réussis}$. Un sujet est exclu de l'analyse de l'IES et les résultats montrent un effet principal significatif de la session ($F(2,44) = 4.63$; $p = .02$). L'analyse post-hoc avec un test de Bonferroni met en évidence une amélioration des performances entre la session 2 (284.3 ± 21 ms) et la session 1 (317.3 ± 18 ms), ($F(1,22) = 10.3$; $p < .01$).

Nous avons réalisé une analyse subsidiaire sur les latences en PS et les erreurs en NS. Concernant les latences en PS, l'analyse menée sur les 24 sujets ne met pas en évidence d'effet principal de la session ($F(2,46) < 1$). Enfin, concernant le taux d'erreurs en NS, la condition de normalité n'étant pas respectée, nous avons réalisé un test non paramétrique, une ANOVA de Friedman, qui ne montre pas de différence entre les quatre sessions ($Chi-2 = 2.17$; $p = .34$).

Tableau 1 : Récapitulatif des moyennes et erreurs standards des latences et des erreurs en fonction du type de saccade et des sessions.

	Session 1	Session 2	Session 3
Latences en AS (ms)	267.4 ± 13.1	246.8 ± 14.3	260.1 ± 18.7
Erreurs en AS (%)	15.2 ± 0.02	13.7 ± 0.02	14.5 ± 0.02
IES en AS (ms)	317.3 ± 16.6	284.3 ± 14.9	295 ± 17.3
Erreurs en NS (%)	5.4 ± 0.02	2.7 ± 0.02	2.8 ± 0.01
Latences en PS (ms)	174.5 ± 12.7	180.1 ± 15	180.8 ± 15.3

En résumé, il y a bien, comme attendu, un effet d'apprentissage entre la première et la deuxième session sur les AS, avec une diminution des latences et du score d'efficacité inverse. Notons que nous n'avons pas observé d'effet de la position de l'indice (à gauche ou à droite du point de fixation), de la valence émotionnelle du visage (joyeux ou triste), que ce soit sur les latences en AS, sur les erreurs en AS ou sur les latences en PS ($F < 1$ quelles que soient les variables).

Effet du type de neurostimulation

Pour analyser l'effet de chaque protocole de neurostimulation du CPFDL, nous n'avons pas réalisé d'analyse globale car le nombre de variables rapporté au nombre d'observations induit une trop grande limite de la puissance statistique. Nous avons donc réalisé des tests t de Student comparant les sessions post-30 et post-stimulation à la session pré-stimulation.

Pour rappel, nous nous attendions ici à observer une dégradation des performances en AS reflétée par une augmentation des latences et du taux d'erreurs en AS, et donc du score d'efficacité inverse. Nous pensions également observer une augmentation des erreurs en NS. Le tableau 2 résume les indices de distribution (moyennes et erreurs standards) des latences et des erreurs des différents types de saccades en fonction de chacune des sessions, ainsi que le score d'efficacité inverse.

1. Latences en **AS**

Trois sujets ont été exclus car ils présentaient des données aberrantes (s'écartant de plus de deux écart-type de la moyenne).

- Effet de la cTBS : Les résultats ne révèlent aucune différence significative entre la session post-cTBS et la session pré-cTBS ($t(20) = -1.38$; $p = .18$), ni entre la session post-30 cTBS et la session pré-cTBS ($t(20) = -0.98$; $p = .34$).

- Effet de la rTMS 1 Hz : Les latences ne diffèrent pas non plus entre la session post-rTMS et la session pré-rTMS ($t(20) = 0.42$; $p = .68$), ni entre la session post-30 rTMS et la session pré ($t(20) = 1.56$; $p = .14$) (cf. tableau 2 pour les latences spécifiques à chaque session).

2. Erreurs en AS

Deux sujets ont été exclus de l'analyse car ils présentaient des données aberrantes (s'écartant de plus de deux écart-type de la moyenne).

- Effet de la cTBS : Les résultats montrent significativement plus d'erreurs en session post-cTBS (14.1 ± 0.03 %) qu'en session pré-cTBS (11.1 ± 0.02 %) ($t(21) = -2.78$; $p = .01$), et plus d'erreurs en session post-30 cTBS ($13.9 \pm .03$ %) qu'en session pré-cTBS ($t(21) = 2.13$; $p = .04$) (Figure 21).

- Effet de la rTMS 1 Hz : Aucune différence significative n'est observée pour les sessions post-rTMS et post-30 rTMS par rapport à la session pré-rTMS ($t(21) = 0.57$; $p = .57$; $t(21) = 0.12$; $p = .90$) (Figure 21).

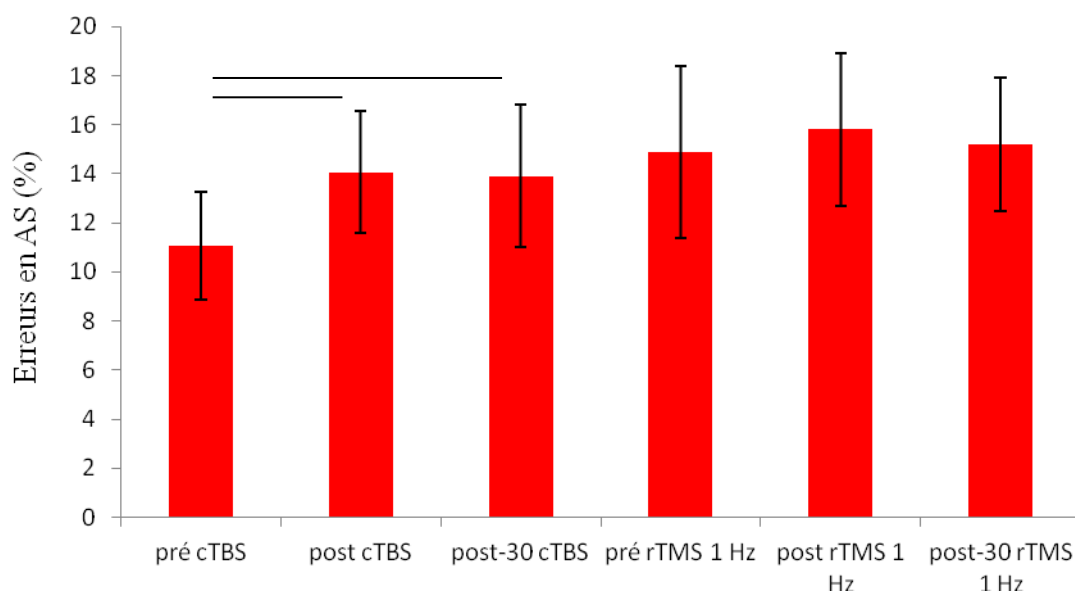


Figure 21 : Pourcentage d'erreurs en AS en fonction de la session (pré, post et post-30) et du type de stimulation (cTBS et rTMS 1 Hz). Les barres d'erreurs représentent l'erreur standard.

3. Score d'efficacité inverse en AS

Trois sujets ont été exclus pour des données s'écartant de plus de deux écarts-type de la moyenne.

- Effet de la cTBS : Les résultats des tests t montrent une différence tendancielle pour la session post-cTBS (253.9 ± 10.7 ms) par rapport à la session pré-cTBS (236.2 ± 7.9 ms) ($t(20) = -1.8$; $p = .08$). Nous n'avons pas trouvé de différence entre la session post-30 cTBS (249.2 ± 6.9 ms) et la session pré-cTBS ($t(20) = -1.6$; $p = .12$).

- Effet de la rTMS 1 Hz : Les résultats ne montrent pas de différence entre la session post-rTMS (254.1 ± 16.2 ms), la session post-30 rTMS (240.7 ± 10.8 ms) par rapport à la session pré (251.4 ± 10.5 ms) (respectivement, $t(20) = -0.29$; $p = .77$, $t(20) = 1.37$; $p = .18$).

4. Latences en PS

- Effet de la cTBS : L'analyse n'a pas mis en évidence de différence entre les sessions post-cTBS, post30-cTBS par rapport à la session pré-cTBS (respectivement, $t(22) = -0.65$; $p = .52$, $t(22) = 0.10$; $p = .91$).

- Effet de la rTMS 1 Hz : Les résultats ne montrent pas de différences entre la session post-rTMS, la session post30-rTMS par rapport à la session pré-rTMS (respectivement, $t(22) = -0.14$; $p = .88$, $t(22) = -0.16$; $p = .87$).

5. Erreurs en NS

Enfin, contrairement à notre hypothèse de départ, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence sur le taux d'erreurs en NS que ce soit pour la cTBS ou la rTMS 1 Hz.

Tableau 2 : Récapitulatif des moyennes et erreurs standards des latences et des erreurs pour les différents types de saccades, en fonction des sessions et du type de stimulation.

	Stimulation rTMS 1 Hz			Stimulation cTBS		
	Session Pré	Session Post	Session Post30	Session Pré	Session Post	Session Post30
Latences en AS (ms)	206.3 ± 9.3	204.2 ± 8.6	199.8 ± 8.8	205.4 ± 8.2	214.3 ± 9.6	211.2 ± 7.4
Erreurs en AS (%)	14.9 ± 3.5	15.8 ± 3.1	15.2 ± 2.7	11.06 ± 2.2	14.07 ± 2.5	13.9 ± 2.9
IES en AS (ms)	251.4 ± 10.5	254.1 ± 16.2	240.7 ± 10.8	236.2 ± 7.9	253.9 ± 10.7	249.2 ± 6.9
Latences en PS (ms)	164.1 ± 16.7	166.4 ± 18.3	166.4 ± 20.4	166 ± 15.7	170.3 ± 16	165.4 ± 17.1
Erreurs en NS (%)	3.5 ± 1.8	3.4 ± 1.8	3.1 ± 1.9	1.8 ± 0.7	2.8 ± 1.5	2.1 ± 0.9

Par ailleurs, durant les passations, nous avons constaté que les participants faisaient, de façon inattendue, davantage d'erreurs en PS après les neurostimulations. Nous avons donc analysé les taux d'**erreurs en PS**.

-Effets de la cTBS : Les participants font effectivement significativement plus d'erreurs en PS en session post-cTBS (28.3 ± 3.5 %) qu'en session pré-cTBS (21.5 ± 2.8 %) ($t(23) = -2.3$; $p = .03$) ; on retrouve également l'augmentation à la session post30-cTBS (28.8 ± 3.7 %) par rapport à la session pré-cTBS ($t(23) = -2.35$; $p = .03$).

-Effets de la rTMS 1 Hz : les résultats ne montrent pas d'augmentation du taux d'erreurs entre la session post-rTMS (27.8 ± 2.8 %) et la session pré-rTMS (22.8 ± 3.4 %) ($t(23) = -1.59$; $p = .12$), mais une augmentation tendancielle entre la session post30-rTMS (29.1 ± 3.5) et la session pré-rTMS ($t(23) = -1.88$; $p = .07$) (Figure 22).

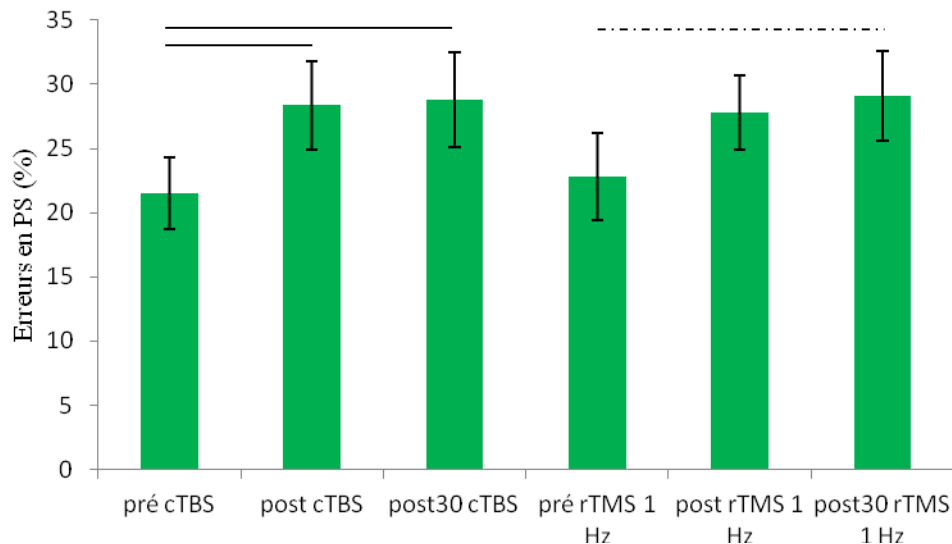


Figure 22 : Pourcentage d’erreurs en PS en fonction du type de stimulation (cTBS et rTMS 1 Hz) et de la session (pré, post et post30). Les barres d’erreurs représentent l’erreur standard.

Concernant l’humeur, l’analyse des données obtenues aux échelles de Lickert n’a pas mis en évidence de changement d’état thymique entre après et avant la séance de neurostimulation.

En résumé : La stimulation cTBS provoque une dégradation des performances reflétée par une augmentation du taux d’erreurs en AS ainsi qu’en PS. Cette augmentation est présente juste après la stimulation et perdure à la session réalisée trente minutes après la stimulation. La stimulation rTMS provoque une augmentation tendancielle du taux d’erreurs en PS trente minutes après la stimulation.

Discussion :

Cette expérience prospective a montré une augmentation du taux d’erreurs en AS après la stimulation cTBS qui semble perdurer jusqu’à trente minutes après la stimulation. Ce résultat, bien qu’en accord avec les résultats de Nyffeler et al. (2006) et ceux d’Huang et al. (2005) est à considérer avec précaution. Nous aborderons cinq points de discussion

1. Biais de performance lors de la session pré-cTBS

Le taux d’erreurs lors de la session pré-cTBS est de 11 % alors que pour les autres sessions (trois premières sessions de J-3 ou session pré-rTMS), le taux d’erreurs moyen est d’environ 14 % (cf. tableau 1 et 2). Nous pourrions penser que cette performance pourrait être due à un

effet d'apprentissage, mais l'ordre des stimulations entre la cTBS et la rTMS était contrebalancé entre les sujets.

2. Taux d'erreurs en PS

Nous avons mis en évidence une augmentation du taux d'erreurs en PS obtenues juste après la stimulation cTBS et perdurant trente minutes après la stimulation cTBS, de même une augmentation tendancielle de ce taux trente minutes après la stimulation rTMS. De prime abord cet effet peut paraître surprenant car, comme nous l'avons vu, la réalisation de PS réflexe ne repose pas sur l'activation du CPFDL mais du FEF. Dans les expériences que nous avons réalisées précédemment, les participants faisaient très peu d'erreurs en PS (environ 4 %), alors que dans cette étude le taux d'erreurs est d'environ 20 % avant même la stimulation du CPFDL. La différence entre cette étude et nos études précédentes réside dans la proportion de PS. En effet, alors qu'habituellement nous utilisons une répartition identique des PS et des AS, nous avons ici modifié ces proportions (25 % de PS vs. 62.5 % d'AS). Nous avons choisi d'augmenter la proportion d'AS afin d'optimiser cette mesure pour tester au mieux à notre hypothèse selon laquelle la réalisation d'AS serait perturbée par la stimulation inhibitrice du CPFDL. Mais il semble que cette modification de probabilité d'apparition de PS et d'AS ait modifié les processus en jeu dans la réalisation d'une PS correcte, qui demande alors un contrôle exécutif plus important, les PS devenant un élément statistiquement rare à prendre en compte (Casey et al., 2001). Cette hypothèse pourrait expliquer (i) le taux d'erreurs en PS plus important dans cette étude que dans nos études précédentes et (ii) l'augmentation des erreurs en PS après la stimulation inhibitrice du CPFDL.

3. Interaction entre hémisphère stimulé et position de l'indice sur l'écran

Nous nous attendions à trouver une interaction entre l'hémisphère stimulé et la position de l'indice, comme observé dans l'étude Dep-Bip, ce qui n'est pas le cas. Ici, une seule session de stimulation était réalisée, alors que dans l'étude Dep-Bip nous avons moyenné les performances de toutes les premières sessions. Il est donc possible que nous ayons manqué de la puissance statistique nécessaire pour pouvoir observer un effet latéralisé de la stimulation du CPFDL en fonction de la position de l'indice.

4. Manque d'une stimulation placebo

Une des critiques principales de cette étude est que nous n'avions pas de stimulation placebo. En effet, des problèmes d'ordre technique ont fait que nous ne disposions pas de la bobine placebo au moment de l'expérience. Nous allons poursuivre cette étude en ajoutant une condition placebo, afin de tester si l'augmentation des erreurs est réellement due à la stimulation et non, par exemple, à un effet de fatigue.

5. Ajustement de l'intensité en fonction de la distance scalp/cortex propre à chaque sujet

Dans cette étude, une des nouveautés par rapport aux études neurocognitives réalisées sur des sujets sains et par rapport aux études cliniques utilisant la rTMS comme traitement de la dépression, est la prise en compte de la distance scalp/cortex propre à chaque sujet. Cet ajustement permet de réaliser des intensités de stimulations théoriquement identiques d'un sujet à l'autre. D'une façon générale, cet ajustement a conduit à diminuer les intensités de neurostimulation, et donc à stimuler à une intensité moindre que la majorité des études.

Nous allons donc poursuivre cette étude en utilisant un plan inter-sujet qui nous permettra (i) de conserver les résultats des 24 sujets ayant déjà réalisé l'expérience en considérant uniquement leurs performances à la première session de stimulation, et (ii) d'ajouter la condition placebo qui nous permettra de conclure sur la supériorité ou non de la stimulation cTBS par rapport à la stimulation rTMS 1 Hz lorsque le CPFDL est ciblé.

IV. Conclusion Générale sur les performances saccadiques

En conclusion de ce chapitre, nous avons pu mettre en évidence que les performances saccadiques, notamment en AS, sont un outil pertinent (i) pour différencier les performances de patients bipolaires de celles de sujets sains, (ii) pour objectiver les améliorations thymiques de patients en dépression, et (iii) semble-t-il, pour objectiver l'efficacité de protocoles de stimulation rTMS ciblant le CPFDL.

Nous avons proposé que l'excitabilité corticale, via notamment les mesures d'inhibition/facilitation intracorticale et de période de silence cortical, puissent également constituer un biomarqueur de la dépression, compte tenu que ces mesures sont un reflet de la neurotransmission GABA/glutamate également impliquée dans la dépression. Cette hypothèse est discutée et testée dans la partie suivante.

Chapitre 4 : L'excitabilité corticale, un biomarqueur des troubles de l'humeur ?

Objectifs : Présenter les mesures d'excitabilité corticale et les mécanismes de neurotransmission qui les sous-tendent. Démontrer que l'excitabilité corticale peut être utilisée comme biomarqueur des troubles de l'humeur via une revue de la littérature. Présenter nos recherches visant à étendre l'utilisation de l'excitabilité corticale comme biomarqueur *état* des troubles de l'humeur.

L'excitabilité corticale est définie comme la propriété du cortex à produire une activité neuronale suite à une stimulation électrique ou magnétique. A un niveau plus opératoire, l'excitabilité corticale est un indicateur de la réactivité du cortex moteur, évaluée via les réponses musculaires générées par une stimulation TMS. Il est nécessaire de se questionner sur la pertinence de l'excitabilité corticale dans les troubles de l'humeur, compte tenu du fait que les mesures se basent sur le cortex moteur alors que les troubles de l'humeur sont, comme nous l'avons vu précédemment, liés à des dysfonctionnements fronto-lobiques et à des dysfonctionnements de neurotransmission. Nous allons donc dans un premier temps justifier l'utilisation de cet outil (I. Principes de l'excitabilité corticale), puis présenter son utilisation dans la littérature sur les troubles de l'humeur (II. Excitabilité corticale dans les troubles de l'humeur). Enfin, nous présenterons nos deux recherches réalisées sur des patients, présentant soit une dépression majeure soit une dépression bipolaire pharmaco-résistante, qui visent à déterminer si l'excitabilité corticale peut être utilisée comme biomarqueur de l'amélioration thymique, en comparant les mesures d'excitabilité corticale obtenues en fin de traitement à celles obtenues avant traitement et en prenant en compte l'amélioration thymique via les scores obtenus à l'échelle MADRS, évaluant les symptômes dépressifs (III. Expérimentations).

I. Principes de l'excitabilité corticale

Nous venons de l'aborder très brièvement, l'utilisation de l'excitabilité corticale, reflet de l'activité du cortex moteur, ne paraît pas de prime abord être un biomarqueur pertinent des troubles de l'humeur qui ne sont pas liés à des dysfonctionnements intrinsèques du cortex moteur, mais à des dysfonctionnements fronto-lobiques et des dérégulations de la neurotransmission GABA/glutamatergique. Toutefois, deux raisons justifient l'utilisation de l'excitabilité corticale comme marqueur des troubles de l'humeur. Tout d'abord, bien que les troubles dépressifs soient associés à des déficits des aires non motrices, la présentation

clinique des patients suggère tout de même une altération des fonctions motrices. Rappelons par exemple que les troubles de l'humeur incluent des symptômes comme l'agitation ou le ralentissement psychomoteur, ainsi que des variations dans les niveaux d'énergie induisant notamment de grands moments de fatigue. De plus, il a été montré que la prise de traitements antidépresseurs entraîne une amélioration des fonctions motrices. Par ailleurs, certaines mesures d'excitabilité corticale reflètent la neurotransmission GABAergique et glutamatergique, impliquée dans les troubles de l'humeur, comme nous l'avons abordé dans le premier chapitre. Pour ces raisons, l'utilisation de l'excitabilité corticale comme éventuel biomarqueur des troubles de l'humeur paraît être pertinente. Décrivons maintenant les différents paramètres pouvant être mesurés en excitabilité corticale par stimulation magnétique transcrânienne via des stimulations single- ou paired-pulses.

En excitabilité corticale la stimulation TMS est appliquée sur le cortex moteur et génère une réponse du muscle controlatéral à l'hémisphère stimulé, du fait de la décussation des fibres du faisceau pyramidal au niveau du bulbe rachidien. La réponse musculaire est enregistrée, au moyen d'électrodes placées sur le muscle visé, sous la forme d'une courbe appelée le potentiel évoqué moteur (PEM) (Figure 23).

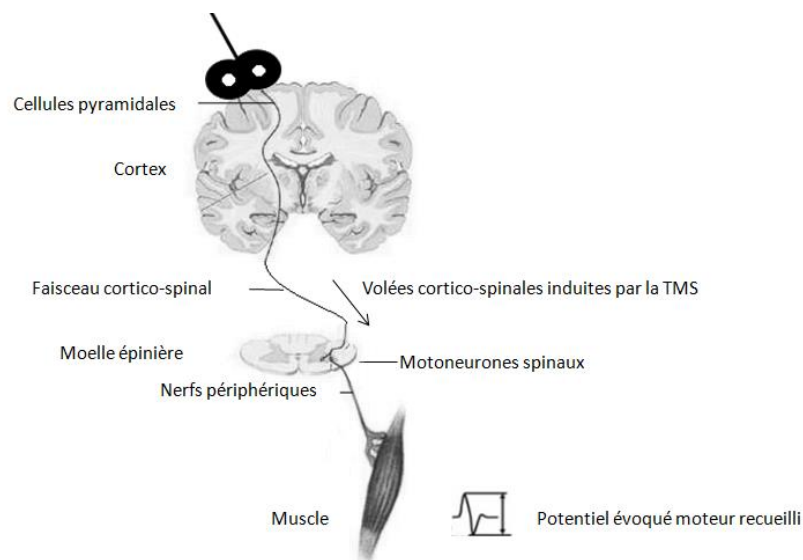


Figure 23 : Représentation schématique des circuits activés par une TMS appliquée sur le cortex moteur.

1.1. Paramètres mesurables par des stimulations single-pulses

Le **seuil moteur** est la première mesure réalisée en excitabilité corticale, son estimation est primordiale car les intensités des stimulations suivantes sont exprimées en pourcentage de ce

seuil, ce qui permet de normaliser les intensités de stimulations entre les sujets, en s'adaptant à la réactivité corticale propre à chaque sujet, et en respectant les règles de sécurité (Rossi et al., 2009). Le seuil moteur peut être défini lorsque le muscle ciblé est au repos, on parlera alors de seuil moteur au repos (rMT, pour l'acronyme anglais *resting motor threshold*), ou lorsque le muscle est contracté, on parle dans ce cas de seuil moteur actif (aMT, *active motor threshold*). A un niveau opératoire, le rMT est défini comme la plus petite intensité de stimulation nécessaire pour déclencher un potentiel évoqué moteur (PEM) d'au moins 50 μ V dans 50 % des stimulations (Rossini et al., 1994) ; l'aMT correspond quant à lui à la plus petite intensité de stimulation nécessaire pour déclencher une réponse musculaire d'au moins 200 μ V (ou 300 μ V selon les articles) dans 50 % des cas, lorsque le sujet exerce une contraction à 20 % (entre 5 et 20 % en fonction des articles) de sa force maximale (Rossini et al., 1994). L'amplitude de 200 μ V est l'amplitude minimale permettant de distinguer le PEM du bruit provoqué par la contraction musculaire. Le seuil moteur est très sensible aux mouvements que peut effectuer le sujet pendant les stimulations, il est donc recommandé d'évaluer le seuil tout en contrôlant l'activité électromyographique. En termes de recommandation, un intervalle entre les stimulations de trois secondes est préconisé afin de ne pas générer de phénomènes de facilitation ou d'inhibition des PEM (Rothwell et al., 1999). Au niveau physiologique, le seuil moteur est une mesure reflétant l'excitabilité membranaire cortico-spinale. En effet, des études pharmacologiques ont mis en évidence que l'injection de molécules bloquant les canaux calciques et sodiques provoquait une élévation de ce seuil (Ziemann, Lönnecker, Steinhoff, & Paulus, 1996).

La **baseline** représente la réactivité cortico-spinale globale suite à une stimulation supraliminaire du cortex moteur. D'un point de vue opérationnel l'intensité de stimulation est généralement définie en un pourcentage du seuil moteur (en général à 120 % du rMT), mais elle est également fréquemment caractérisée par l'intensité nécessaire pour induire un PEM d'environ 1 mV. Dans ce cas la mesure d'intérêt n'est plus la taille des PEM mais l'intensité nécessaire pour les produire. La mesure de la baseline n'est pas une mesure d'intérêt en soi mais permet d'exprimer les mesures d'inhibition et de facilitation intracorticale en fonction de ce niveau d'activité de base.

La **période de silence cortical** (CSP) est définie comme une suppression de l'activité d'un muscle contracté suite à une stimulation supraliminaire du cortex moteur controlatéral

(Calancie, Nordin, Wallin, & Hagbarth, 1987) (Figure 24). La durée de la CSP est comprise entre 100 et 300 ms en moyenne. Cette durée est corrélée positivement avec l'intensité de stimulation ; plus l'intensité de stimulation augmente, plus la durée de la CSP est importante (Inghilleri, Berardelli, Cruccu, & Manfredi, 2014). A l'inverse, la durée de la CSP n'est pas affectée par l'intensité de la force de contraction musculaire exercée par le sujet (Orth & Rothwell, 2004). Au niveau opérationnel, la TMS est appliquée à une intensité supraliminale (généralement à 130 % du rMT ou à 150 % de l'aMT), pendant que le sujet exerce une contraction volontaire (de 20 à 30 % de sa force maximale), un feedback visuel ou auditif est généralement donné au sujet afin qu'il maintienne le niveau de contraction désiré.

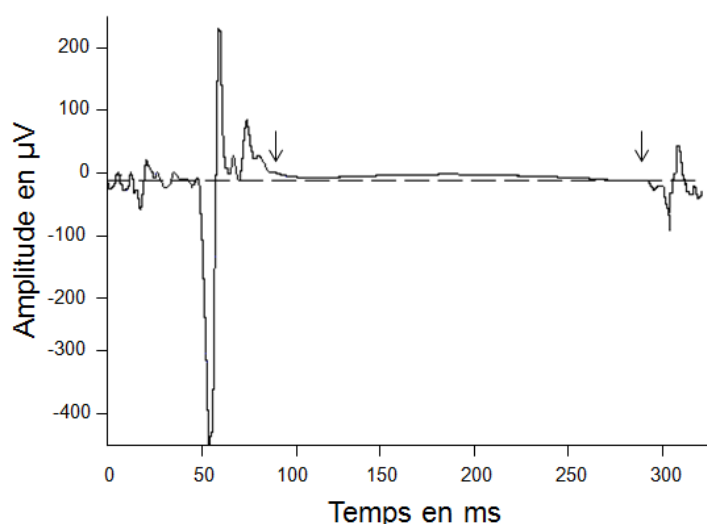


Figure 24 : Représentation schématique d'une période de silence cortical.

Il semble qu'il y ait deux mécanismes neuronaux en jeu dans la CSP. Les cinquante premières millisecondes de la CSP seraient liées aux mécanismes inhibiteurs des motoneurons spinaux. En effet, le réflexe-H, qui teste l'excitabilité spinale, est réduit voire aboli jusqu'à 50 ms après la stimulation TMS (Fuhr, Agostino, & Hallett, 1991). La seconde partie de la CSP serait quant à elle d'origine corticale. Il a été proposé que le réseau GABAergique, et plus spécifiquement les récepteurs GABA_B, ait une influence principale sur cette seconde partie de la CSP. En effet, l'injection d'agonistes des récepteurs GABA_B, comme le baclofen, prolonge la durée de la CSP (Siebner, Dressnandt, Auer, & Conrad, 1998).

La CSP varie quelque peu d'une mesure à l'autre (Orth, & Rothwell, 2004). Pour réduire la variabilité intra-individuelle inhérente à la CSP, les auteurs suggèrent de l'étudier non plus en

termes de durée brute mais en utilisant un ratio entre la durée de la CSP et la taille des PEM (aire ou amplitude). De plus, il est actuellement préconisé de stimuler à plusieurs intensités (plutôt qu'à une seule) et d'établir des courbes de recrutement représentant la durée de la CSP en fonction des intensités de stimulation afin de pouvoir étudier avec plus de précision les mécanismes de la CSP.

1.2. Paramètres mesurables par des stimulations paired-pulses

Nous avons abordé les stimulations paired-pulses dans le chapitre TMS dans le cadre de stimulations ciblant deux aires distinctes, permettant l'évaluation de la connectivité entre ces aires. Ici, nous nous intéresserons aux stimulations ciblant le cortex moteur et permettant d'évaluer les propriétés intracorticales de cette aire. Nous allons présenter les différentes mesures réalisées grâce aux stimulations paired-pulse : l'inhibition intracorticale courte (SICI, pour l'acronyme anglais short intracortical inhibition), la facilitation intracorticale (ICF, pour l'acronyme anglais intracortical facilitation), l'inhibition intracorticale longue (LICI, pour l'acronyme anglais long intracortical inhibition) et la facilitation intracorticale courte (SICF, pour l'acronyme anglais short intracortical facilitation).

La technique permettant de générer les phénomènes **d'inhibition intracorticale courte** (SICI) et de **facilitation intracorticale** (ICF) a été mise au point par Kujirai et al. (1993). Un stimulus conditionnant (SC) infraliminaire précède un stimulus test (ST) supraliminaire. L'intervalle entre les deux stimuli, appelé intervalle inter-stimuli (ISI, pour l'acronyme anglais interstimuli interval), va déterminer l'effet de la stimulation. Ainsi, si l'ISI est compris entre 1 et 5 millisecondes, l'amplitude des PEM est réduite par rapport à l'amplitude des PEM obtenue après une stimulation où le ST est appliqué seul (baseline). A l'inverse, si l'ISI est compris entre 10 et 15 ms, l'amplitude des PEM augmente, on parle alors d'ICF (Figure 25).

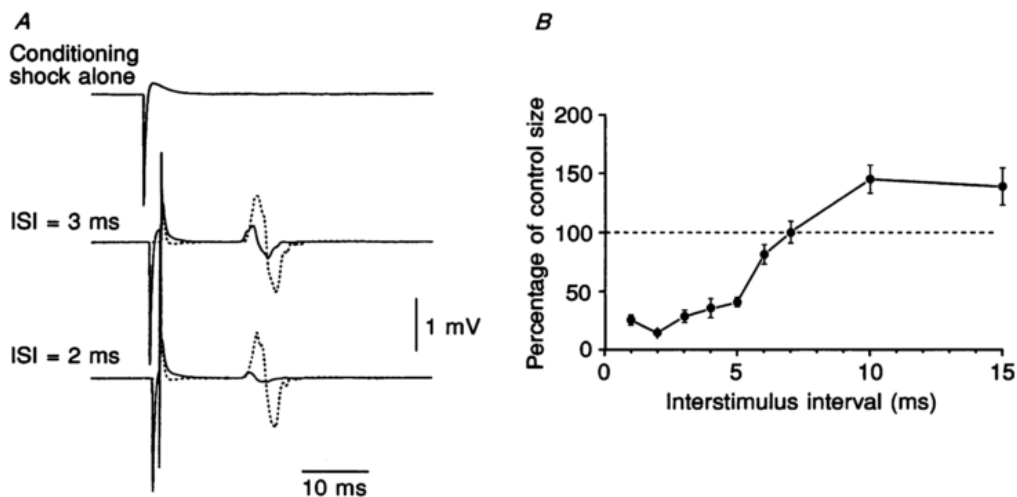


Figure 25 : Figure 25A : PEM induits par : une stimulation où seul le stimulus conditionnant (SC) est appliqué (Conditioning shock alone) ; une stimulation test précédée du SC par un intervalle de temps (ISI) de 3 ms (ISI = 3 ms) et de 2 ms (ISI = 2 ms). Les lignes en pointillés représentent la baseline des PEM (générée par une stimulation test seule). Figure 25B : Amplitudes des PEM exprimées en pourcentage de la baseline, en fonction de l'ISI.

Au niveau opérationnel, le choix des intensités de stimulation pour produire une SICI et un ICF est crucial. Si les premières études utilisaient une intensité de SC inférieure au seuil moteur au repos (80 % rMT selon Kujirai et al., 1993), les études actuelles penchent plutôt vers une utilisation du seuil moteur actif, afin de s'assurer que l'intensité est suffisamment faible pour ne pas déclencher l'activation des projections cortico-spinales. De plus, en fonction de l'intensité du stimulus conditionnant (SC), l'évolution du SICI suivrait une courbe en U. Plus précisément, l'inhibition serait maximale pour des intensités de SC comprises entre 80 et 90 % du rMT, soit 90 et 100 % aMT, alors que pour des intensités de SC inférieures ou supérieures, le SICI serait amoindri voire aboli (Rothwell, Day, Thompson, & Kujirai, 2009).

Au niveau neuronal, le SICI serait lié à l'activation du système inhibiteur GABAergique (Kujirai et al., 1993). Cette hypothèse a été confortée par (i) des études pharmacologiques qui mettent en évidence que l'administration de molécules agonistes du GABA_A augmente le SICI (Ziemann et al., 1996). (ii) Des études sur l'enregistrement des volées d'ondes descendantes ont montré que les stimulations paired-pulses entraînaient une diminution de l'amplitude des ondes indirectes (pour rappel, ces ondes résultent de l'activation des cellules pyramidales via l'activation trans-synaptique des interneurons), la diminution des ondes indirectes aurait une durée de 20 ms, durée qui correspond à l'activation des récepteurs GABA (Hanajima et al., 1998). Alors que ces études semblent s'accorder sur l'implication du GABA dans le SICI, des études plus récentes ont mis en évidence que le phénomène de SICI

serait en fait constitué de deux phases, physiologiquement distinctes, en fonction de l'intervalle inter-stimulation (ISI). Plus précisément, Fisher, Nakamura, Bestmann, Rothwell, et Bostock (2002) ont montré deux pics d'inhibition pour des ISI de 1 et de 2.5 ms. Les deux phases d'inhibition différaient en termes d'intensité du SC nécessaire pour provoquer le SICI (intensité plus forte pour l'ISI de 2.5 ms) et par leur sensibilité à la contraction musculaire (ISI de 1 ms moins affecté par une contraction volontaire que l'ISI de 2.5 ms). De plus Roshan, Paradiso, et Chen (2003) montrent que les magnitudes des SICI pour des ISI de 1 et de 2.5 ms ne corrèlent pas. Les auteurs suggèrent que le SICI provoqué par un ISI de 1 ms serait un reflet de la période réfractaire neuronale, alors que le SICI avec un ISI de 2.5 ms correspondrait à l'inhibition par la neurotransmission GABA_A.

Les mécanismes de l'ICF sont moins connus, les amplitudes des ondes indirectes descendantes induites par la stimulation ne sont pas augmentées par les stimulations paired-pulses, mais il est toutefois admis que l'ICF soit provoqué par l'activation de circuits neuronaux excitateurs et plus particulièrement du glutamate. En effet, les études pharmacologiques montrent que les antagonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (récepteurs du glutamate) provoquent une réduction de l'ICF (Ziemann, Chen, Cohen, & Hallett, 1998).

Il existe deux autres mesures reflétant l'inhibition et la facilitation intracorticale utilisant des méthodes différentes.

L'inhibition intracorticale longue (LICI) se produit lorsque le stimulus conditionnant et le stimulus test sont tous les deux d'intensité supraliminaire et que l'ISI les séparant est compris entre 50 et 200 millisecondes (Claus, Weis, Jahnke, Plewe, & Brunholz, 1992). Les mécanismes impliqués dans le LICI semblent être d'origine corticale puisque l'amplitude des ondes descendantes indirectes produites par cette stimulation est diminuée. Le LICI semble être médié par le GABA_B. En effet, l'administration d'agoniste du GABA_B provoque une augmentation du LICI (McDonnell, Orekhov, & Ziemann, 2006).

La facilitation intracorticale courte (SICF) est provoquée par un SC d'intensité supraliminaire suivi par un ST infraliminaire et séparé par des ISI discrets de 1 à 1.5 ms, de 2.5 à 3 ms et d'environ 4.5 ms (Figure 26).

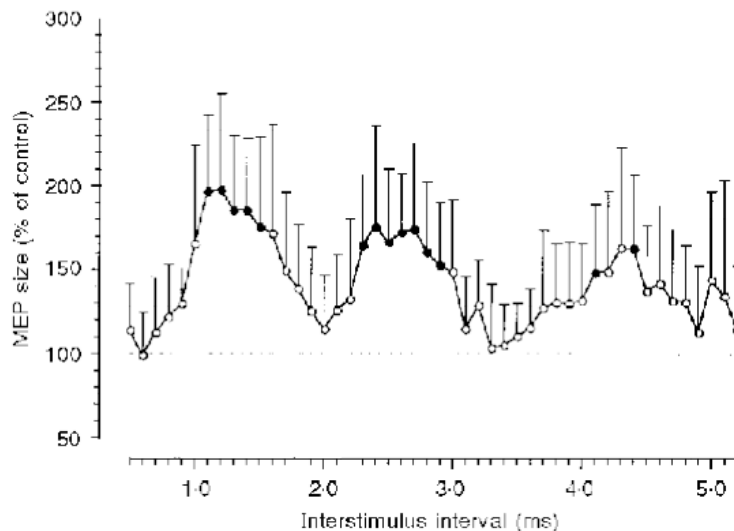


Figure 26 : Représentation du déroulement temporel du SICF (issue d'une SC supraliminaire et d'un ST infraliminaire). L'amplitude des PEM est exprimée en pourcentage de la baseline (SC seul) et en fonction des intervalles de temps entre les deux stimuli. Reproduit d'après Ziemann et al. (1998).

Au niveau neuronal, (i) une stimulation électrique directe ne produit pas de SICF (Tokimura, Ridding, Tokimura, Amassian, & Rothwell, 1996), (ii) la périodicité du SICF est très similaire à la périodicité des ondes indirectes (pour rappel environ 1.5 ms) et (iii) l'amplitude des ondes descendantes indirectes tardives augmentent après la stimulation. Ces trois arguments militent en faveur d'une origine corticale du phénomène de SICF.

Pour toutes les quatre mesures d'inhibition et de facilitation intracorticales, il est actuellement préconisé de mesurer les variations d'amplitude des PEM en réalisant des courbes de recrutement, c'est-à-dire de stimuler en faisant varier les intensités des stimuli et les ISI. Ces courbes permettraient d'obtenir des mesures plus fines des phénomènes de facilitation et d'inhibition (Rothwell et al., 2009).

Compte tenu du rôle majeur des systèmes GABAergique et glutamatergique dans les mesures d'excitabilité corticale, nous pouvons nous attendre à ce que l'excitabilité corticale puisse être un biomarqueur pertinent des troubles de l'humeur où comme nous l'avons vu il y aurait une dérégulation de la neurotransmission GABA/glutamate. Toutefois, cette hypothèse est à considérer avec précaution compte tenu du fait que les déficits de neurotransmission ne semblent pas être spécifiquement localisés au niveau du cortex moteur. Voyons maintenant les résultats des études ayant comparé les mesures d'excitabilité corticale de sujets contrôles et de patients présentant des dépressions majeures ou des troubles bipolaires. Précisons au

préalable que la présentation des résultats des mesures paired-pulses portera uniquement sur les mesures de SICI et d'ICF, les mesures de LICI et de SICF ayant été trop peu étudiées.

II. Excitabilité corticale dans les troubles de l'humeur

II.1. Excitabilité corticale, un biomarqueur trait des troubles de l'humeur

Radhu et collaborateurs (2013) ont réalisé une méta-analyse des études publiées entre 1990 et 2012 portant sur les mesures d'excitabilité corticale réalisées dans différentes pathologies psychiatriques dont notamment la dépression majeure pharmaco-résistante.

Concernant les mesures single-pulses, les résultats (8 études, 176 patients, 188 sujets contrôles) montrent une absence de différence entre le *seuil moteur* des patients et celui des sujets contrôles ($g = -.0043$; $p = .67$) (Figure 27). La *baseline* (ou amplitude des PEM pour une stimulation supraliminale) ne diffère pas non plus entre patients et contrôles (3 études, 34 patients, 37 sujets contrôles) ($g = .162$; $p = .49$). Pour la *période de silence cortical*, (4 études, 131 patients, 149 sujets contrôles), les résultats mettent en évidence une **diminution significative de la CSP** chez les patients par rapport aux sujets contrôles ($g = -1.32$; $p < .01$) (Figure 27).

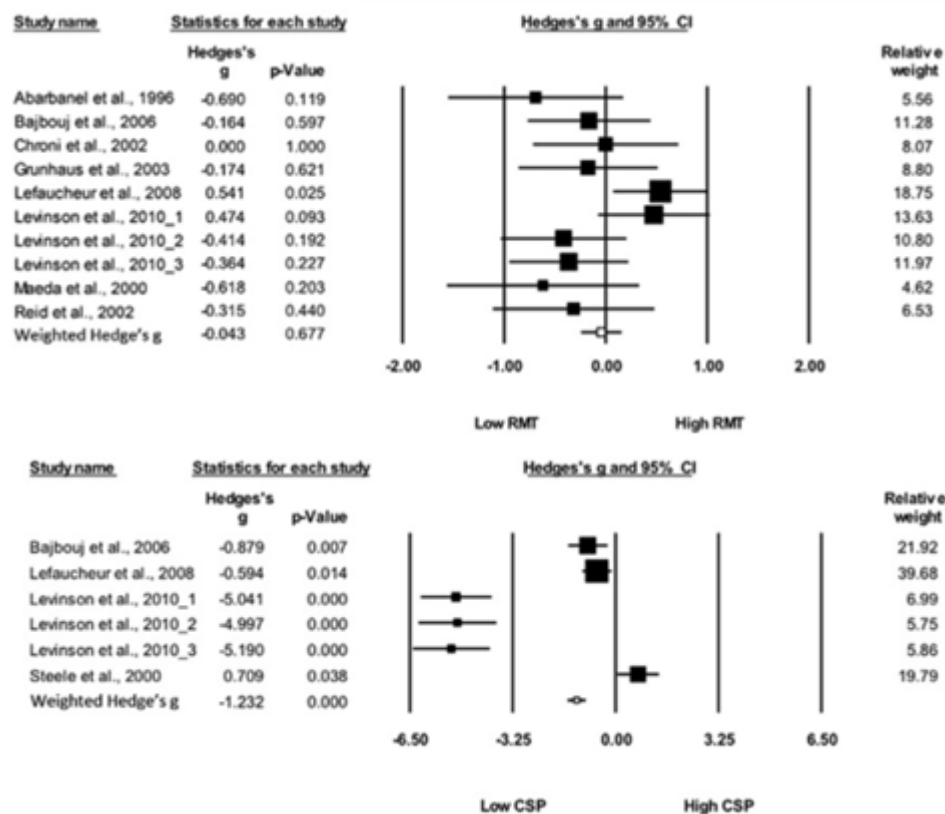


Figure 27 : Représentation des tailles d'effet (g de Hedge) et des intervalles de confiance des différentes études comparant le seuil moteur (en haut) et la période de silence cortical (en bas) de patients présentant une dépression majeure par rapport à des sujets contrôles. Les résultats de chaque étude sont représentés par des carrés blancs. Les carrés noirs représentent la moyenne des tailles d'effets de toutes les études (g de Hedge pondéré). Reproduit d'après Radhu et al. (2013).

Pour les mesures paired-pulses (trois études, 115 patients, 130 sujets contrôles), les résultats révèlent une **diminution du SICI** pour les patients par rapport aux sujets contrôles ($g = .641$; $p < .01$) (Figure 28), et une absence (même si tendanciel) de différence sur la mesure d'ICF ($g = -.062$; $p = .063$) (Figure 28).

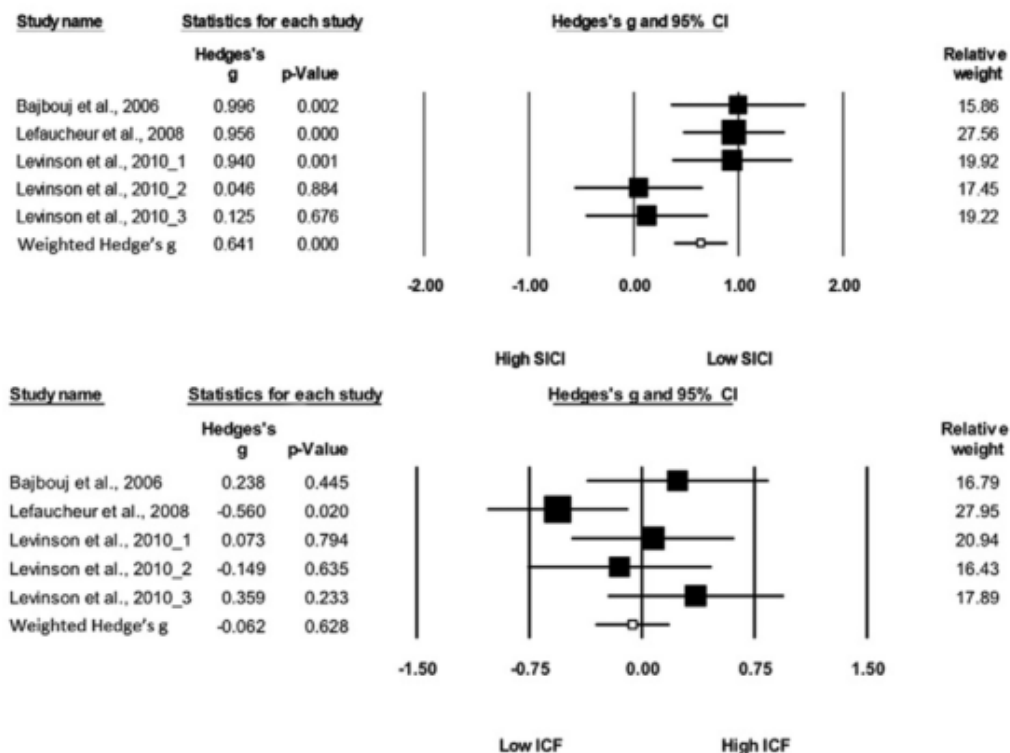


Figure 28 : Représentation des tailles d'effet (g de Hedge) et des intervalles de confiance des différentes études comparant le SICI (en haut) et l'ICF (en bas) de patients présentant une dépression majeure par rapport à des sujets contrôles. Les résultats de chaque étude sont représentés par des carrés noirs. Les carrés blancs représentent la moyenne des tailles d'effets de toutes les études (g de Hedge pondéré). Reproduit d'après Radhu et al. (2013).

Levinson et collaborateurs (2010) observent que le déficit de CSP était présent chez tous les patients souffrant d'une dépression majeure, quels que soient les traitements pris et la sévérité des symptômes. Par contre, seuls les patients présentant une dépression majeure pharmaco-résistante auraient un déficit pour la mesure de SICI. Les auteurs concluent donc à un déficit du GABA_B dans les troubles dépressifs majeurs, et à un déficit de GABA_A et du GABA_B pour les troubles dépressifs majeurs pharmaco-résistants.

Les troubles bipolaires n'étaient pas inclus dans cette méta-analyse et à notre connaissance très peu d'études ont analysé l'excitabilité corticale de cette population. Dans Levinson et al. (2010), les patients bipolaires en phase dépressive présentaient un déficit de SICI et de CSP par rapport aux sujets contrôles. Il en est de même dans l'étude de cas de Malsert et al. (2012) sur deux patients bipolaires à cycle rapide. Par ailleurs, dans cette étude les patients présentaient une asymétrie interhémisphérique du déficit SICI en fonction de la phase thymique : avec une prépondérance de l'inhibition dans l'hémisphère gauche et une

prépondérance de la facilitation dans l'hémisphère droit en phase dépressive, ce pattern s'inversait lors de la phase maniaque. Comme attendu, les sujets contrôles ne montraient pas de déséquilibre interhémisphérique entre les mécanismes facilitateurs et inhibiteurs.

En résumé les études analysant l'excitabilité corticale dans les troubles de l'humeur tendent à montrer un déficit des mécanismes d'inhibition (CSP et SICI). Ces résultats suggèrent que l'excitabilité corticale apparaît être un biomarqueur trait des troubles de l'humeur. Ces déficits se normalisent-ils lors de la rémission des symptômes cliniques ? Autrement dit, l'excitabilité pourrait-elle être utilisée comme biomarqueur état des troubles de l'humeur ? C'est ce que nous allons voir à présent.

II.2. Excitabilité corticale, un biomarqueur de la réponse aux traitements

A notre connaissance il n'existe que deux études utilisant l'excitabilité corticale comme marqueur de l'amélioration thymique des patients. Bajbouj et al. (2005) ont évalué l'excitabilité corticale de patients unipolaires avant et après une cure rTMS excitatrice visant le CPFDL gauche. Les auteurs mettent en évidence une différence significative des mesures d'inhibition intracorticale entre Répondeurs et non-Répondeurs en fin de traitement. Plus précisément, il ressort de cette étude que les répondeurs ont une durée de CSP plus longue et un meilleur SICI que les non répondeurs au traitement. Cette étude montre donc que la CSP et le SICI peuvent être utilisées comme indicateurs de l'amélioration thymique, en d'autres termes comme marqueurs état de la dépression unipolaire.

Fitzgerald et al. (2004) ont testé si les mesures d'excitabilité corticale permettaient de prédire la réponse clinique au traitement rTMS. L'étude porte sur 60 patients présentant des troubles de l'humeur pharmaco-résistants (54 en dépression unipolaire et 6 présentant un trouble bipolaire). Les mesures d'excitabilité corticale étaient réalisées avant le traitement par rTMS et corrélées avec la réponse clinique, évaluée via les scores à l'échelle MADRS. Les résultats mettent en évidence une corrélation négative entre la durée de la CSP issue des stimulations de l'hémisphère gauche et les réponses cliniques. Plus précisément, plus la CSP de l'hémisphère gauche est longue, moins bonne est la réponse clinique.

En conclusion, l'excitabilité corticale semble être un biomarqueur trait pertinent pour les troubles de l'humeur. En effet, la méta-analyse publiée par Radhu et collaborateurs (2013) tend à montrer un déficit d'inhibition reflété par une CSP plus courte et une diminution du SICI chez les patients par rapport à des sujets contrôles appariés. Ces déficits d'inhibition

confortent les hypothèses de dysfonctionnement de neurotransmission GABA. Notons qu'aucun effet clair n'a été observé sur les mesures d'ICF censées refléter la neurotransmission glutamatergique. Il se peut que des raisons méthodologiques soient à l'origine de cette absence de différence (par exemple, la variabilité des intensités de stimulations, des intervalles entre les stimulations, et l'utilisation d'une seule intensité plutôt que la réalisation des courbes de recrutement). Ce déficit d'inhibition est tout de même à considérer avec précaution compte tenu du très faible nombre d'études publiées et prises en compte dans la méta-analyse.

Trop peu d'études (seulement deux à notre connaissance) ont étudié comment variait l'excitabilité corticale en fonction de l'amélioration thymique. Les déficits d'inhibition des patients se normalisent-ils pendant les phases de rémission clinique comme le suggère l'étude de Bajbouj et collaborateurs (2005) ? Nous avons tenté de répondre à cette question dans les deux recherches présentées ci-après, qui mesurent l'excitabilité corticale en début et en fin de traitement (i) de patients présentant un trouble bipolaire traité par rTMS et (ii) de patients en dépression majeure unipolaire traitée par injection de kétamine.

III. Expérimentations

Deux études vont être abordées ici. La première, Bulteau, Beynel, et al., (submitted), porte sur l'étude de l'excitabilité corticale comme marqueur de l'amélioration thymique de patients en dépression bipolaire traités par une cure de rTMS excitatrice appliquée sur le CPFDL gauche. La seconde (encore en cours) concerne des patients en dépression unipolaire traités par injection de kétamine et par venlafaxine. Ces deux études testent si l'excitabilité corticale peut servir de marqueur *état* de la dépression bipolaire et de la dépression unipolaire. Pour ce faire, nous avons réalisé les différentes mesures d'excitabilité corticale avant le début du traitement et à la fin de celui-ci, en prenant en compte la réponse clinique au traitement, évaluée via les scores à l'échelle MADRS. Voyons ces deux études.

III.1. Etude 1 : « Dep-Bip »

Remarque : Les patients étudiés ici sont les mêmes que ceux de l'étude des performances saccadiques de patients bipolaires présentés au chapitre 3. Cette étude était multicentrique et la différence relative au nombre de patients inclus (12 dans le chapitre 1 vs 16 dans cette étude) vient du fait que les patients des autres centres ont été intégrés dans les présents résultats.

Résumé :

Comme vu au cours de ce chapitre, les mesures d'excitabilité corticale, et plus particulièrement les mesures d'inhibition intracorticale et de période de silence cortical, reflets de la neurotransmission GABAergique, semblent constituer un biomarqueur trait des troubles de l'humeur. Dans cette étude, réalisée en collaboration avec le Dr S. Bulteau, alors stagiaire au CHU de Grenoble, nous avons voulu savoir si les mesures d'excitabilité corticale pouvaient renseigner sur l'amélioration thymique de patients bipolaires en phase dépressive soumis à une cure rTMS-iTBS.

Cette étude a été réalisée sur seize patients en dépression bipolaire pharmaco-résistante. Ces patients recevaient une stimulation iTBS (pour rappel, cette stimulation induit une modulation excitatrice du cortex ciblé) sur le CPFDL gauche. Selon les hypothèses étiologiques, abordées dans le premier chapitre, les patients en dépression présenteraient notamment un hypométabolisme du CPFDL gauche. L'objectif de la cure de rTMS excitatrice est donc de réduire cet hypométabolisme et conséquemment le déséquilibre interhémisphérique. Sur les seize patients inclus, six étaient stimulés par une iTBS active, les dix autres recevaient une stimulation iTBS placebo. L'iTBS était appliquée deux fois par jour pendant trois semaines. Les mesures d'excitabilité corticale étaient réalisées avant et en fin du traitement par iTBS. Les scores à l'échelle clinique MADRS étaient également comparés en début et en fin de traitement, afin d'évaluer l'évolution des symptômes dépressifs.

Si, comme le suggère la littérature, les patients bipolaires en phase dépressive présentent un déficit d'inhibition, une normalisation de ce déficit, c'est-à-dire de meilleures inhibitions en SICI et des durées de CSP plus longues, est attendue en fin de traitement par rapport au début du traitement, uniquement pour les patients répondant au traitement. L'analyse des résultats montre un nombre de patients répondeurs très important, que l'iTBS soit active (5 Répondeurs sur 6) ou placebo (6 Répondeurs sur 10). Les mesures d'excitabilité corticale ne diffèrent pas significativement entre début et fin de traitement, quelle que soit la réponse clinique au traitement.

En conclusion, cette recherche n'a pas montré l'efficacité (en termes de réponse à la cure) de la neurostimulation iTBS du CPFDL gauche, ni de différence d'excitabilité corticale liées à la réponse à la cure, ou la prédisant. Autrement dit, notre étude ne corrobore pas les résultats de Bajbouj et al. (2005) d'où ressortait qu'une cure rTMS au niveau du CPFDL gauche chez des patients dépressifs unipolaires améliorait les mesures de SICI et de CSP. Toutefois, cette étude différait de la nôtre sur deux points. Elle portait sur des patients unipolaires alors que notre étude concernait des patients bipolaires. Même s'il existe, comme nous l'avons vu précédemment, des points communs entre les deux pathologies, il est possible que des particularités propres à chacun des troubles puissent expliquer que nous n'ayons pas obtenu les mêmes résultats. Une seconde différence majeure entre les deux études concernait les traitements pharmacologiques pendant la cure rTMS. Dans l'étude de Bajbouj, la majorité des patients ne prenait aucune médication pharmacologique, à l'inverse les patients que nous avons inclus recevaient tous un ou plusieurs stabilisateurs de l'humeur. Or, ces traitements influencent la neurotransmission GABA (Krystal et al., 2002 ; Brambilla, Perez, Barale, Schettini & Soares, 2003). Ceci pourrait expliquer que nous n'ayons pas pu mettre en évidence de différence entre Répondeurs et non Répondeurs, mais dans le cas du trouble bipolaire, la haute autorité de la santé ne permet pas d'administrer de traitement antidépresseur, pharmacologique ou non, sans administrer de thymorégulateur, compte tenu du risque de virage maniaque pour ces patients. Etant donné le faible nombre de patients dans notre échantillon et l'hétérogénéité des traitements pris, il était impossible de contrôler ce biais. Mais nous pouvons penser que cela serait possible avec des échantillons plus larges.

Notons que dans cette étude, les performances aux tests de Stroop classique et émotionnel ont également été comparées entre début et fin de traitement en fonction de la réponse clinique. Ces résultats sont présentés dans l'article suivant, soumis dans Psychiatry Research.

Intermittent Theta-burst stimulation in bipolar depression: preliminary results of a pilot study.

Bulteau S.^{a*}, Beynel L.^b, Dall'Igna G.^c, Harquel S.^b, Chauvin A.^b, Guyader N.^b, Polosan M.^c, Marendaz C.^b, Bougerol T.^c, Szekely D.⁴

a. Department of psychiatry, Nantes Teaching Hospital, France; Department of psychiatry, Grenoble Teaching Hospital, France during the study.

b. Neurocognition and Psychology Laboratory, Mendès-France University, Grenoble.

c. Department of psychiatry, Grenoble Teaching Hospital, France.

d. Department of psychiatry, Princess Grace Hospital, Monaco; Department of psychiatry, Grenoble Teaching Hospital, France during the study.

Abstract

Transcranial magnetic stimulation remains little investigated in resistant bipolar depression with, to date, no study assessing the therapeutic, neuropsychological and physiological effects of iTBS in that clinical feature. An exploratory double-blind, controlled pilot study was conducted within 16 depressed bipolar subjects receiving optimized mood stabilizing medications without antidepressant or benzodiazepines. They were treated for three weeks, with either intermittent theta-burst (iTBS) or sham stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex. Psychometric, neuropsychological and cortical excitability measurements were made at the beginning and the end of TMS protocol. All the subjects completed the trial with very good tolerance and safety. No hypomanic state was induced. 5 of the 6 subjects treated by iTBS (83%) and 6 of the 10 subjects treated with placebo (60%) recorded a therapeutic response (> 50 % reduction on MADRS score) with no significant difference. Performances in the Stroop test were significantly different among responders and non-responders. No difference and no hemispheric asymmetry were found in cortical excitability before and after treatment. We discuss recruitment, the placebo effect, and cortical excitability assessment in this preliminary study in order to further optimize iTBS study design in bipolar depression.

The authors of this paper do not have any affiliation or financial interest in any organization that might pose a conflict of interest in connection with this manuscript.

Key words: cortical excitability - dorsolateral prefrontal cortex - non invasive cerebral stimulation - transcranial magnetic stimulation – bipolar disorder – treatment resistant depression

Introduction

Treating bipolar depression remains a great challenge in clinical practice. More than 30% of depressed patients are drug resistant despite mood stabilizing agent optimization (Yatham et

al., 2009; Goodwin et al., 2008). Consequently, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been proposed as a non-drug alternative treatment. rTMS is a non-invasive method which, depending on stimulation frequencies, induces inhibition or facilitation of the stimulated cortical area. Benefits of rTMS would be better compliance, no adverse systemic effects, no cognitive impairment, and less risk of mood switching compared with antidepressants (Xia et al., 2008).

To our knowledge, only three studies have investigated the efficacy of rTMS in bipolar depression. Two of them showed that active rTMS is more effective than sham rTMS on mood improvement (Dolberg et al., 2002; Dell'osso et al., 2011). However, Nahas et al. (2003) did not find any differences between both types of stimulations on mood improvement. To improve rTMS efficacy, a new -theta burst stimulation (TBS) - protocol has been proposed (Huang et al., 2005). TBS has been shown to exert longer-lasting post-stimulation effects (Thut and Pascual-Leone, 2010) with less stimulation time and lower stimulation intensity (Hinder et al., 2014). Two different patterns have been described: intermittent TBS (iTBS) and continuous TBS (cTBS), with facilitatory and inhibitory effects respectively. The efficacy of TBS has also been investigated in refractory major depression in two studies with 30 and 60 subjects respectively, showing improved efficacy with active TBS compared with sham stimulation (Li et al., 2014; Plewnia et al., 2014). However, to the best of our knowledge) TBS was never been tested in bipolar depression.

The first aim of this pilot randomized double-blind study was to test the efficacy of active iTBS compared with sham stimulation applied over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in bipolar patients, and to discuss the preliminary data with regard to methodological concerns.

The second aim was to find TBS treatment response markers. We investigated the Stroop test, emotional Stroop test and cortical excitability.

Stroop test was chosen as it involves sustained attention which is known to be supported by DLPFC and to be impaired in bipolar depression (Bearden et al., 2001). Kronhaus et al. (2006) showed that performing the Stroop test leads to deactivation of prefrontal cortex in bipolar patients compared with healthy controls, and that this deactivation is negatively correlated with the depression severity. Moreover, another TMS study showed that the Stroop test also involved the anterior cingulate cortex (Hayward et al., 2004), the activity of which could be predictive of therapeutic response in depression (Paillère Martinot et al., 2011; Fox et al., 2012). We therefore assumed that the Stroop test could also be used as a marker of the response to TBS treatment in bipolar disorder. An emotional Stroop test was also investigated as prefronto-limbic circuitry alteration and emotional dysregulation is a core feature of the physiopathology of depression and also thought to be impaired in bipolar disorder (Kerr et al., 2005). Moreover, an abnormal frontal activity response to emotional stimuli is a trait marker of bipolar disorder (Matsubara et al., 2014). We could thus expect a difference between responders and non-responders to frontal neuromodulation according to basal degree of emotional reaction assessed by emotional Stroop test (Demily et al., 2010).

Finally, we decided to investigate cortical excitability since certain studies have suggested a deficit in GABAergic neurotransmission in major depressive disorder, leading to a shortened cortical silent period (CSP) and a reduced intracortical inhibition (ICI) (Levinson et al., 2010; Bajbouj et al., 2006; Lefaucheur et al., 2008; Radhu et al., 2013). CSP and ICI are thought to be state markers of unipolar depression since it has been demonstrated that these deficits disappear in responding patients compared with non-responders after a rTMS treatment applied over the left DLPFC (Bajbouj et al., 2005). However, the authors highlight a cruel lack of data in bipolar depression. Only one study investigated cortical excitability in bipolar disorders

and showed a deficit in inhibition for bipolar patients compared with healthy controls (Levinson et al, 2007). We thus expected an improvement in ICI and CSP only for iTBS responders. According to the interhemispheric excitability asymmetry hypothesis in depression (Lefaucheur et al, 2008), this improvement should be more pronounced in the left hemisphere.

Methods

Participants

Sixteen patients were included in this study (6 women, 10 men; mean age 53.3 ± 13 years) with a drug-resistant bipolar depression (Types I, II or III) according to DSM-IV-TR. The criterion of severity was a score of over 20/60 on the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery and Asberg, 1979). Drug resistance was defined as the absence of any mood improvement despite an optimized mood stabilizing treatment, at a stable dose adjusted according to plasmatic level, for at least one month. Exclusion criteria were: comorbid organic or psychotic disorders, mental retardation, hypomaniac or maniac state, rapid cycling, concomitant antidepressive agent or benzodiazepines, substance abuse or dependence, risk of suicide, pregnancy, rTMS contra-indication, prior treatment with rTMS and inability to give a valid consent. Throughout the duration of the study, all the patients were maintained stable on their current pharmacological treatment, consisting of mono- or bi-therapy of mood stabilizers. Antidepressants and benzodiazepines were all evicted and stopped before the initial assessment and course of rTMS treatment. All the patients gave their written informed consent. This study was approved by Regional Ethics Committee (Committee for the Protection of Persons in biomedical researches: CPP Sud-Est VI) and authorized by ANSM (French National Agency for Medicines and Health Products Safety, Authorization: 2010-A01085-34).

Stimulation parameters

Stimulation was applied over the left DLPFC determined on individual's 3D-T1 MRI. The DLPFC boundaries were defined using the Al-Hakim method (Al-Hakim, 2006). The TMS coil was monitored throughout stimulation using a neuronavigation device (TMS Navigator, Localite®) used to target reproduction with a high level of accuracy during and between each stimulation session. iTBS was applied using a figure-of-eight coil (MCF-B65-H0) via an air-cooled stimulator (MagProX100, MagVenture). We used an iTBS protocol in which a 2 s train of bursts containing three pulses at 50 Hz was repeated at 200 ms (i.e., 5 Hz) every 10 s (Huang et al, 2005). Each iTBS session contained 990 pulses lasting 6 min. Stimulation intensity was set at 80% of the patient's resting motor threshold (RMT), defined as the minimal stimulation intensity needed to evoke a motor evoked potential (MEP) greater than 50 μ V on at least 5 out of ten consecutive trials (Traversa et al, 1999). iTBS was applied twice per day, with at least three hours between each session, for 10-30 sessions according to remission onset (MADRS < 8). The patients were recruited in four different centers. After centralized, computerized randomization, the patients were stimulated with either an active ($n=6$) or a sham coil ($n=10$).

Clinical, neuropsychological and neurophysiological measurements

Before treatment, the patient's main demographic and clinical characteristics were recorded (age, marital status, occupational status, diagnosis subtype and duration of illness). Safety and tolerability of iTBS were assessed each week using reported events and rates of discontinuation for adverse events. To assess iTBS efficacy, clinical measurements were assessed each week throughout: 1) depressive severity with MADRS, the Beck Depression Inventory (BDI), and Clinical Global Impression Severity and Improvement (CGI-S and CGI-I); 2) absence of hypomania with the Young Mania Rating Scale (YMRS); 3) psychomotor retardation with the Widlöcher scale; 4) apathy with the Starkstein scale. The response to iTBS treatment was defined as an improvement of more than 50% of initial MADRS or BDI score. We investigated the classical Stroop test and emotional Stroop test (Williams et al, 1996; Demily et al, 2010) and cortical excitability as treatment response markers. They were assessed three days before the course of treatment and at the end, after 7, 14 or 21 days of treatment depending on remission onset.

The Classic Stroop test (1935) is in three parts: reading the names of colors, matching the color of writing with the congruent names of the colors, and then with incongruent names. Reading and naming time as well as interference (mistakes in the last part), are taken into account. The score is calculated as follows: "interference score = (reading x naming) / (reading + naming)". A score below -12 indicates hypersensitivity to interference and above + 12, insensitivity to interference. The emotional Stroop test consists in naming as fast as possible the color of written emotionally positive, negative and neutral words. Reaction times are modified by attentional disengagement.

For cortical excitability measurements, RMT was assessed using the TMS Motor Threshold Assessment Tool (TMTAT 2.0) (Awiszus, 2011). Intracortical inhibition and facilitation (ICI/ICF) were assessed with a paired-pulse paradigm: a conditioning subthreshold stimulus (80% RMT) preceded a suprathreshold stimulus test (120% RMT) with an interstimulus interval (ISI). ISIs were set at 2ms and 15ms to assess ICI and ICF respectively. MEP amplitudes were then expressed as a percentage of the Baseline (mean peak-to-peak amplitude of 10 MEPs obtained with single-pulses TMS delivered at 120% RMT). The duration of the cortical silent period (CSP) was also evaluated with TMS intensities of 120% RMT while subjects performed a contraction of the thumb-index finger pinch at 50% of their maximum voluntary force. Visual feedback was given with a dynamometric Lab-Pro interface. MEP peak-to-peak amplitudes and CSP durations were recorded with Alpine Biomed® electrodes, Dantec Keypoint® tablet and software (version 4, Natus Neurology®), and were analyzed via a custom-made Matlab® toolbox (Harquel et al, submitted).

Data analysis and statistics

Baseline demographic and clinical characteristics of the samples were tabulated with descriptive statistics. ANOVA was performed on cortical excitability measurements after nonlinear transformation of the data. A Mann and Whitney test, Kruskal Wallis test and Wilcoxon test were performed on the clinical and neuropsychological data. To control the age effect, an analysis of covariance (ANCOVA) was performed. The effect of each combination of mood stabilizers was also tested.

Results

Table 1: Socio-demographic characteristics

	Active Group		Sham Group		<i>p value (U test)</i>
	<i>n</i>	<i>Mean ± SD</i>	<i>N</i>	<i>Mean ± SD</i>	
Age	6	54.3 ± 11.2	10	52.7 ± 14.5	0.87
Age at diagnosis	5	43.7 ± 7.9	9	35.7 ± 20.2	0.55
Duration of the current episode(months)	6	23.7 ± 15	7	11.4 ± 9.2	0.22
Number of Suicidal Attempts	6	1.7 ± 2.3	7	1 ± 1.5	0.54
Number of Hospitalization	6	4.2 ± 3.9	7	4 ± 5	1
Level of schooling (years after 1 st grade)	6	11.3 ± 3.3	9	14.7 ± 4.7	0.31
Gender (% women)	6	66 %	10	20 %	0.08
Lateralization (% right-handed)	6	83.4 %	9	77.7 %	0.87
Infirmary (%)	6	33.3 %	8	25 %	0.80
Anxiety Disorders (%)	6	16 %	7	0 %	0.31
Familial previous history of mood disorders (%)	6	83.3 %	8	50 %	0.24

Table 2: Psychometric initial values and changes.

Group	iTBS			Placebo			<i>p Value (U test)</i>
Value	<i>n</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	
initial MADRS	6	30,8	5,7	10	27,4	5,2	0.30
MADRS score diminution	6	19,8	6,2	10	14,7	8,4	0.19
initial BDI	6	19,8	5,7	10	20,0	4,8	1
BDI score diminution	6	12,7	5,1	10	10,4	5,5	0.59
initial Starkstein scale	3	25	9	8	24,6	8,0	0.92
Starkstein score diminution	3	1,3	4,6	6	5,7	6,1	0.60
initial Stroop score	2	-3,7	3,8	8	8,5	12,6	0.15
Stroop score change	2	+0,9	0,26	8	-4,6	14,6	0.47
initial Widlocher scale	6	28,2	9,7	10	25,1	5,7	0.70
Widlocher score diminution	3	18,3	4,9	9	8,0	10,5	0.05
initial CGI	6	5	0	10	4,9	0,3	0.57

final CGI	6	11	1,8	9	10,7	6,9	0.47
Therapeutic response (%)	6	83,3		10	60		0.38
Remission (%)	6	50		10	40		0.70

Safety of the iTBS procedure

No side effects requiring any specific intervention, particularly, any manic, hypomanic or mixed episodes were observed.

iTBS effect on mood improvement

Therapeutic response was defined by a reduction of at least 50% of MADRS scores between the start and end of the treatment. Remission was defined as a MADRS score of less than 8/60. Response was achieved by 83.3% patients in the active iTBS group vs. 60% in the sham one. Remission was achieved by 50% in the active group vs. 40 % in the sham group. However, no difference was found between both groups except a better improvement of psychomotor retardation in active group ($n=3$) compared with placebo ($n=9$) ($F= 2.24$; $p = 0.05$)

3. iTBS effects on cortical excitability

Eleven patients displayed cortical excitability (seven in the active group and four in the sham group). Four of the patients did not complete the evaluation and the last one was excluded from the analyses as he was an outlier. Of these 11 patients, only three did not respond to treatment.

For all the patients ICI and ICF occurred as expected as we found a significant difference between the MEP amplitudes at 2ms and 15ms ISI ($F(1,9) = 14.9$; $p < 0.05$). However we did not find any differences between the stimulated hemisphere ($F(1,9) < 1$), responders and non-responders ($F(1,9) < 1$), and between the start and end of the treatment ($F(1,9) < 1$) (Figure 1).

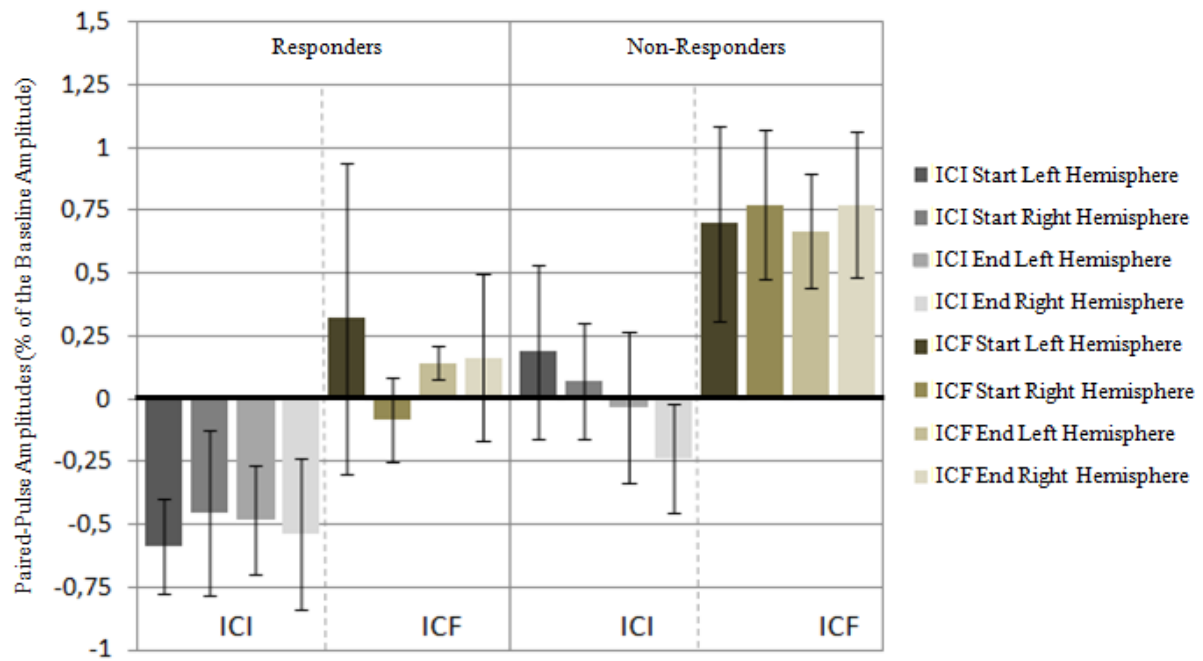


Figure 1: ICI and ICF Amplitudes (expressed in percentage of the Baseline) according to the stimulated Hemisphere (Left and Right) the clinical response to the iTBS treatment (Responders or Non-Responders), the day of the treatment (Start and End). Errors bars are the standard errors.

iTBS effects on neuropsychological assessment

As expected we found an attentional bias (i.e. disengagement difficulty) for negative words in the emotional Stroop test compared to positive ($Z = 2.02, p = 0.04$), neutral ($Z = 2.36, p = 0.01$) and control condition ($Z = 2.02, p = 0.04$) (Figure 2).

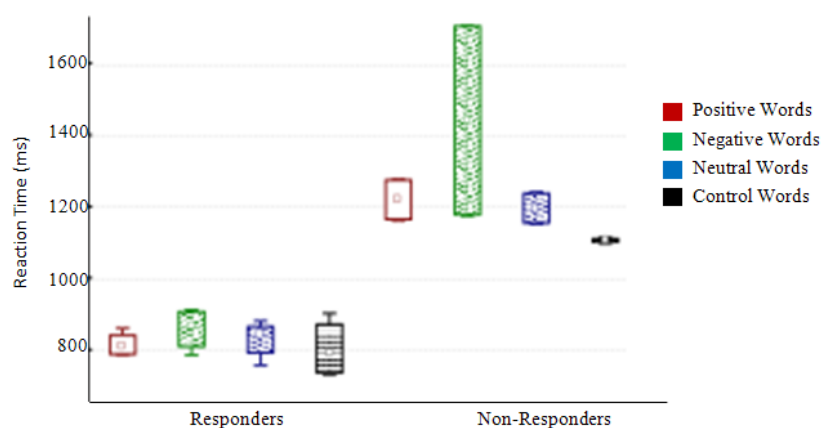


Figure 2: Emotional Stroop test reaction times depending on condition and response.

With the permutation test we found differences between responders and non-responders for

each baseline condition ($p < 0.01$), even the control as shown in Figure 1. We failed to reveal any difference between responders and non-responders according to apathy level ($U=15$, $p = .92$) and psychomotor retardation measured with Widlöcher scale ($U=9.5$, $p = .44$).

The Stroop test was performed on ten patients only as not all centers could assess it for each patient. There was a trend in performance improvement in responders compared to non-responders ($Z = 1.93$; $p = .052$). We also found a significant difference in the Stroop interference score between responders ($m = 0.4 \pm 2.7$) and non-responders ($m = 19.3 \pm 14.3$) before the start of the treatment ($Z= 2.05$; $p = 0.04$) as shown in Figure 3.

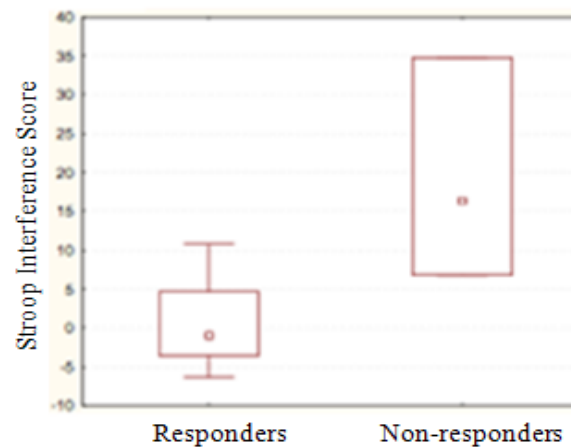


Figure 3: Stroop test interference score among responders and non-responders before the treatment

Discussion

Preliminary results from this controlled double-blind study showed that with iTBS, up to 83% of patients presented a therapeutic response and 50% a remission. These results are interesting as patients in that sample had a long, severe and drug resistant episode course.

our results are in the same range of Dell'Osso's, with 54% responders and 36% remitters in an open-label study using low frequency rTMS guided by neuronavigation for drug resistant bipolar patients ($n=11$) with antidepressant medication in association with a mood-stabilizing agent (Dell'osso et al, 2011). Using an iTBS protocol for unipolar depressed patients ($n=7$), Holtzer & Padberg (2010) reported 70 % of therapeutic response in an open-label trial.

Our results showed a higher rate of responders and remitters in both groups compared to Nahas et al. (2003), who found respectively 36% and 33% of responders ($n=12$) in active versus sham groups.

Despite optimized DLPFC localization, three weeks of stimulation using an optimized stimulation protocol (iTBS) of 1980 pulses per day, a rigorous double-blind design and stable optimized mood-stabilizing therapy, we failed to reveal any superiority of active iTBS over sham. However, in this sample, patients presented severe forms of depression ($MADRS > 30$) which is more likely to show differences, but there were no dropouts and mood was investigated with both self-administered and interviewer-administered questionnaires, which limits evaluation bias. We chose iTBS because of its supposed more intense and longer lasting effect. The number of pulses delivered is a crucial parameter for rTMS efficacy, but we do not

yet know whether one session a day is less efficient than two sessions a day and what the ideal interval between them is. Moreover we do not know whether delivering two sessions enhances placebo effect compared with a single session.

The main concern was the difficulty to recruit a larger sample in this specifically bipolar treatment-resistant feature even if we accepted several types of bipolarity, which can also be a source of results variability. Furthermore, multicenter randomization leads to unbalanced active and placebo groups. These results must therefore be considered to be preliminary. Further studies need larger sample size because of a strong placebo effect (60% responders in our study) which confirms previous data for depression (Walsh et al, 2002) particularly during long-term episodes, and in specific therapeutic units providing a high level of technicality. Some clinical concerns should also be considered, such as refractoriness scoring, since it could have a predictive value (Li et al, 2014), or the clinical subtype of bipolar depression according to identified dimensions such as hypo- or hyper-reactive forms with Mathys assessment (Henry et al, 2007). Are hypo-reactive forms more responsive to TMS (as an antidepressant)? It is interesting that psychomotor retardation was more influenced by iTBS than sham. This could indicate a biological infra-therapeutic effect of active stimulation in that study. Psychomotor retardation has a predictive value in most biological treatment of depression (Schrijvers et al, 2008), including rTMS (Dumas et al, 2012).

Concomitant pharmacotherapy is important, but little is known about TMS and medication interactions. We note, in table 3, that the only subject who did not respond to iTBS was under valproic acid medication (GABA agonist) compared with the others who had either antipsychotic or lithium therapy, except one with lamotrigine (the only anticonvulsant that does not impair ECT and has a more glutamate antagonist profile compared to divalpoate).

Table 3: Current treatment and Clinical Response to iTBS treatment.

Subject	Group	Response	Remission	Treatment
1	Placebo	No	-	Quetiapine
2	Placebo	No	-	Lithium
3	Placebo	Yes	Yes	Quetiapine + Lithium
4	Placebo	Yes	Yes	Valproate
5	Placebo	Yes	No	Quetiapine + Lamotrigine
6	Placebo	Yes	Yes	Lithium + Aripiprazole
7	Placebo	Yes	Yes	Lithium + Lamotrigine
8	Placebo	Yes	No	Valproate
9	Placebo	No	-	Lithium + Aripiprazole
10	Placebo	No	-	Lithium + Lamotrigine
11	iTBS	Yes	Yes	Quetiapine
12	iTBS	Yes	Yes	Lithium + Risperidone
13	iTBS	Yes	Yes	Lithium
14	iTBS	Yes	No	Lamotrigine + Olanzapine
15	iTBS	No	-	Valproate
16	iTBS	Yes	No	Quetiapine

rTMS has several mechanisms of action than may be more or less involved in a specific population or disease: neurotrophic factors expression, HPA axis modulation, dopamine striatal release, cortical excitability modulation (Baeken and De Raedt, 2011).

Since we did not find any difference between active iTBS and sham stimulation, we investigated differences between responders and non-responders. Our sample was not adequate to allow us to find differences in apathy, retardation or emotion regulation. However, the Stroop test was shown to be potentially interesting. Responders presented normal interference Stroop score whereas non-responders were insensitive to interference. This result should be taken with caution because of the small number of subjects. Difference between responders and non-responders for the emotional Stroop test should be related more to the psychomotor dimension than to the emotional attentional bias, given the fact that the control condition showed a similar pattern to the emotional condition.

Our design did not allow us to test whether patients presented a deficit in glutamatergic or GABAergic neurotransmission according to ICI and CSP impairment (Radhu et al, 2013) as we did not have control group at baseline. No interhemispheric asymmetry of cortical excitability was found, as suggested by Navarro et al. (2009) unlike other studies (Lefaucheur et al, 2008). Despite previous studies reported GABAergic deficit correction during a course of rTMS or ECT treatment (Bajbouj et al, 2005), and the fact that plasticity reflected by motor cortical excitability is thought to be a condition for response to TBS treatment, we did not find any significantly predictive response pattern or changes during the course of rTMS treatment. We could hypothesize that optimized mood-stabilizing agents had already led to GABA and glutamate modulation (Krystal et al, 2002), and that mood improvement was based on other therapeutic pathways such as dopaminergic transmission, which has been demonstrated in both active TMS (Shaul et al, 2003; Strafella et al, 2003) and sham condition, probably owing to reward expectation

(de la Fuente-Fernández, 2009). This potentially highlights dopaminergic transmission in resistant bipolar depression. The reality is probably more complex, depending on glutamatergic and GABAergic transmission in several specific cerebral areas. For example, therapeutic response was associated with glutamate increase in the prefrontal cortex as suggested in Magnetic Resonance Spectroscopy studies (Luborzewski et al, 2007), given the fact that cortical excitability might only partially reflect TMS-induced network modulations. In 2009, using chromatography, Yue et al. recorded an increase in glutamate and GABA concentrations, in the hippocampus and striatum, and a decrease in the hypothalamus (modulating the corticotropic axis) after 15 sessions of daily rTMS compared with sham stimulation in rats. In clinical research, resonance magnetic spectroscopy is promising in assessing glutamate and precursors ratios in elective cerebral areas (Yüksel and Öngür, 2010). Moreover, the fact that an absence of active TMS has a greater influence on cortical excitability than placebo, can be related to the fact that placebo effect itself has a significant impact on cortical excitability (Lisanby et al, 2001). Moreover, several factors may influence cortical excitability, such as the “state-dependency” just before or during stimulation session, the anxiety level, the hormonal status, etc. Further studies should take multiple TMS action mechanisms into account, and thus, differentiate between clinical dimension, treatments and bipolar type. The present study offers the possibility of powering further studies using an accurate methodology to reach a conclusion about iTBS superiority, compared to sham, in bipolar depression.

Acknowledgements

The authors thank Jean-Marie Vanelle, Marcia Bécu, Benjamin Fredembach and all members of STEP section of AFPBN, especially Meille V, Haffen E, Januel D, Poulet E for their contribution.

References

- Al-Hakim, R., Fallon, J., Nain, D., Melonakos, J., Tannenbaum, A., 2006. A Dorsolateral Prefrontal Cortex Semi-Automatic Segmenter. In : Reinhardt J.M., Pluim J.P., (Eds), Vol. 6144, Medical Imaging : Image processing, Georgia Institute of Technology and Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers.
- Awiszus, F., 2011. Fast estimation of transcranial magnetic stimulation motor threshold: is it safe? *Brain Stimulation*. 4, 58–59.
- Baeken, C., De Raedt, R., 2011. Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation on the underlying neurocircuitry in unipolar depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 13, 139–145.
- Bajbouj, M., Lisanby, S.H., Lang, U.E., Danker-Hopfe, H., Heuser, I., Neu, P., 2006. Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar major depression. *Biological Psychiatry* 59, 395–400
- Bajbouj, M., Luborzewski, A., Danker-Hopfe, H., Lang, U.E., 2005. Motor cortical excitability in depressive patients after electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation. *Journal of ECT* 21, 243–245.
- Bearden, C.E., Hoffman, K.M., Cannon, T.D., 2001. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disorder*. 3, 106–150; discussion 151–153.

Besnier, N., Richard, F., Zendjidjian, X., Kaladjian, A., Mazzola-Pomietto, P., Adida, M., Azorin, J.-M., 2009. Stroop and emotional Stroop interference in unaffected relatives of patients with schizophrenic and bipolar disorders: distinct markers of vulnerability? *World Journal of Biological Psychiatry* 10, 809–818.

De la Fuente-Fernández, R., 2009. The placebo-reward hypothesis: dopamine and the placebo effect. *Parkinsonism Related Disorders* 15 Suppl 3, S72–74.

Dell’osso, B., D’Urso, N., Castellano, F., Ciabatti, M., Altamura, A.C., 2011. Long-term efficacy after acute augmentative repetitive transcranial magnetic stimulation in bipolar depression: a 1-year follow-up study. *Journal of ECT* 27, 141–144.

Demily, C., Attala, N., Fouldrin, G., Czernecki, V., Ménard, J.-F., Lamy, S., Dubois, B., Thibaut, F., 2010. The Emotional Stroop task: a comparison between schizophrenic subjects and controls. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 25, 75–79.

Dolberg, O.T., Dannon, P.N., Schreiber, S., Grunhaus, L., 2002. Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. *Bipolar Disorder* 4 Suppl 1, 94–95.

Dumas, R., Padovani, R., Richieri, R., Lançon, C., 2012. [Repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: response factor]. *L’Encéphale* 38, 360–368.

Fox, M.D., Buckner, R.L., White, M.P., Greicius, M.D., Pascual-Leone, A., 2012. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biological Psychiatry* 72, 595–603.

Goodwin, G.M., Anderson, I., Arango, C., Bowden, C.L., Henry, C., Mitchell, P.B., Nolen, W.A., Vieta, E., Wittchen, H.-U., 2008. ECNP consensus meeting. Bipolar depression. Nice, March 2007. *European Neuropsychopharmacology the Journal of European College of Neuropsychopharmacology* 18, 535–549.

Hassel, S., Almeida, J.R., Kerr, N., Nau, S., Ladouceur, C.D., Fissell, K., Kupfer, D.J., Phillips, M.L., 2008. Elevated striatal and decreased dorsolateral prefrontal cortical activity in response to emotional stimuli in euthymic bipolar disorder: no associations with psychotropic medication load. *Bipolar Disorder* 10, 916–927.

Hayward, G., Goodwin, G.M., Harmer, C.J., 2004. The role of the anterior cingulate cortex in the counting Stroop task. *Experimental Brain Research* 154, 355–358.

Henry, C., M’Baïlra, K., Poinot, R., Casteret, A.-A., Sorbara, F., Leboyer, M., Vieta, E., 2007. Evidence for two types of bipolar depression using a dimensional approach. *Psychotherapy and Psychosomatics* 76, 325–331.

Hinder, M.R., Goss, E.L., Fujiyama, H., Canty, A.J., Garry, M.I., Rodger, J., Summers, J.J., 2014. Inter- and Intra-individual variability following intermittent theta burst stimulation: implications for rehabilitation and recovery. *Brain Stimulation* 7, 365–371.

Huang, Y.-Z., Edwards, M.J., Rounis, E., Bhatia, K.P., Rothwell, J.C., 2005. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45, 201–206.

Kerr, N., Scott, J., Phillips, M.L., 2005. Patterns of attentional deficits and emotional bias in bipolar and major depressive disorder. *The British Journal of Clinical Psychology / the British Psychological Society* 44, 343–356.

Kronhaus, D.M., Lawrence, N.S., Williams, A.M., Frangou, S., Brammer, M.J., Williams, S.C.R., Andrew, C.M., Phillips, M.L., 2006. Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. *Bipolar Disorder* 8, 28–39.

Krystal, J.H., Sanacora, G., Blumberg, H., Anand, A., Charney, D.S., Marek, G., Epperson, C.N., Goddard, A., Mason, G.F., 2002. Glutamate and GABA systems as targets for novel

antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Molecular Psychiatry* 7 Suppl 1, S71–80.

Lefaucheur, J.P., Lucas, B., Andraud, F., Hogrel, J.Y., Bellivier, F., Del Cul, A., Roussea, A., Leboyer, M., Paillère-Martinot, M.L., 2008. Inter-hemispheric asymmetry of motor corticospinal excitability in major depression studied by transcranial magnetic stimulation. *Journal of Psychiatric Research* 42, 389–398.

Levinson, A.J., Fitzgerald, P.B., Favalli, G., Blumberger, D.M., Daigle, M., Daskalakis, Z.J., 2010. Evidence of cortical inhibitory deficits in major depressive disorder. *Biological Psychiatry* 67, 458–464.

Levinson, A.J., Young, L.T., Fitzgerald, P.B., Daskalakis, Z.J., 2007. Cortical inhibitory dysfunction in bipolar disorder: a study using transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 27, 493–497.

Li, C.-T., Chen, M.-H., Juan, C.-H., Huang, H.-H., Chen, L.-F., Hsieh, J.-C., Tu, P.-C., Bai, Y.-M., Tsai, S.-J., Lee, Y.-C., Su, T.-P., 2014. Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study. *Brain: a Journal of Neurology* 137, 2088–2098.

Lisanby, S.H., Gutman, D., Luber, B., Schroeder, C., Sackeim, H.A., 2001. Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biological Psychiatry* 49, 460–463.

Luborzewski, A., Schubert, F., Seifert, F., Danker-Hopfe, H., Brakemeier, E.-L., Schlattmann, P., Anghelescu, I., Colla, M., Bajbouj, M., 2007. Metabolic alterations in the dorsolateral prefrontal cortex after treatment with high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with unipolar major depression. *Journal of Psychiatric Research* 41, 606–615.

Matsubara, T., Matsuo, K., Nakashima, M., Nakano, M., Harada, K., Watanuki, T., Egashira, K., Watanabe, Y., 2014. Prefrontal activation in response to emotional words in patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *NeuroImage* 85 Pt 1, 489–497.

Montgomery, Asberg, 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 134, 382–389.

Paillère Martinot, M.-L., Martinot, J.-L., Ringuenet, D., Galinowski, A., Gallarda, T., Bellivier, F., Lefaucheur, J.-P., Lemaitre, H., Artiges, E., 2011. Baseline brain metabolism in resistant depression and response to transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 36, 2710–2719.

Radhu, N., de Jesus, D.R., Ravindran, L.N., Zanjani, A., Fitzgerald, P.B., Daskalakis, Z.J., 2013. A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 124, 1309–1320.

Schrijvers, D., Hulstijn, W., Sabbe, B.G.C., 2008. Psychomotor symptoms in depression: a diagnostic, pathophysiological and therapeutic tool. *Journal of Affective Disorder* 109, 1–20.

Shaul, U., Ben-Shachar, D., Karry, R., Klein, E., 2003. Modulation of frequency and duration of repetitive magnetic stimulation affects catecholamine levels and tyrosine hydroxylase activity in human neuroblastoma cells: implication for the antidepressant effect of rTMS. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 6, 233–241.

Strafella, A.P., Paus, T., Fraraccio, M., Dagher, A., 2003. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain: Journal of*

Neurology 126, 2609–2615.

Thut, G., Pascual-Leone, A., 2010. A review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience. *Brain Topography* 22, 219–232.

Traversa, R., Cicinelli, P., Filippi, M., Oliveri, M., Palmieri, M.G., Pasqualetti, P., Rossini, P.M., 1999. A method to monitor motor cortical excitability in human stroke through motor evoked potentials. *Brain Research. Brain Research Protocols* 4, 44–48.

Walsh, B.T., Seidman, S.N., Sysko, R., Gould, M., 2002. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *The Journal of American Medical Association* 287, 1840–1847.

Williams, J.M., Mathews, A., MacLeod, C., 1996. The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychological Bulletin* 120, 3–24.

Xia, G., Gajwani, P., Muzina, D.J., Kemp, D.E., Gao, K., Ganocy, S.J., Calabrese, J.R., 2008. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 11, 119–130.

Yatham, L.N., Kennedy, S.H., Schaffer, A., Parikh, S.V., Beaulieu, S., O'Donovan, C., MacQueen, G., McIntyre, R.S., Sharma, V., Ravindran, A., Young, L.T., Young, A.H., Alda, M., Milev, R., Vieta, E., Calabrese, J.R., Berk, M., Ha, K., Kapczinski, F., 2009. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disorder* 11, 225–255.

Yue, L., Xiao-lin, H., Tao, S., 2009. The effects of chronic repetitive transcranial magnetic stimulation on glutamate and gamma-aminobutyric acid in rat brain. *Brain Research* 1260, 94–99.

Yüksel, C., Öngür, D., 2010. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. *Biological Psychiatry* 68, 785–794.

Nous venons de voir avec l'étude Dep-Bip que l'excitabilité corticale ne semblait pas pouvoir marquer l'amélioration thymique des patients bipolaires. Ce résultat est en contradiction avec l'étude de Bajbouj (2005) qui mettait en évidence une amélioration des mesures de SICI et de CSP chez les patients en rémission. Toutefois, Bajbouj et collaborateurs étudiaient les mesures d'excitabilité corticale de patients en dépression unipolaire sans traitement. Il est possible que la différence de population et la prise de traitements thymorégulateur pour nos patients ne permette pas de répliquer les résultats de Bajbouj et collaborateurs. Voyons maintenant si nous pouvons, trouver cette normalisation des mesures de SICI et de CSP pour des patients en dépression unipolaire.

III.2. Etude 2 : « KétaDep »

Objectifs et cadre clinique de l'étude KétaDep:

L'étude s'inscrit dans un protocole clinique (Dr J. Holtzmann, Dr P. Courvoisier, CHU Grenoble) ayant pour but d'évaluer l'efficacité de l'association d'une injection de kétamine et d'un traitement par venlafaxine dans l'épisode dépressif majeur (KetaDep). L'efficacité du traitement expérimental (kétamine + venlafaxine, KV) est testée par rapport à un traitement contrôle (placebo + venlafaxine, PV). Afin de déterminer l'effet antidépresseur des traitements PV et KV, l'échelle clinique MADRS est complétée trois jours avant le début du protocole (J-3), le jour de l'injection de kétamine (ou de placebo) (J0) puis une fois par semaine jusqu'à la fin du protocole (S6). Cette étude a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Est VI le 01 février 2012 et a été autorisée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé le 19 janvier 2012 pour une durée de trois ans. L'étude a reçu une première prolongation de deux ans et se poursuit actuellement. La levée d'aveugle concernant l'appartenance au groupe KV ou PV ne sera réalisée qu'à la fin de l'étude. Mais ce n'est pas un problème pour notre recherche centrée sur l'étude de l'excitabilité corticale au regard de la réponse du patient à la cure, quel que soit son groupe d'appartenance. Les patients sont recrutés dans le service du Pr. Bougerol. Ils doivent être majeurs, présenter un épisode dépressif majeur isolé ou récurrent unipolaire. L'épisode actuel doit être d'intensité suffisante (score à l'échelle Montgomery & Asberg Depression Scale, MADRS ≥ 20), ne doit être résistant ni à un traitement par anti-dépresseur, ni à une cure par électroconvulsivo-thérapie. L'épisode ne doit pas présenter de caractéristiques psychotiques, ni de signes de gravité (risque suicidaire important, complications organiques). Les patients ne doivent pas présenter d'autre diagnostic psychiatrique selon l'axe I du DSM-IV, ni de pathologie neurologique susceptible d'affecter les capacités cognitives et les structures cérébrales, ni d'affection organique, ni d'état de grossesse ou d'allaitement en cours. Toute contre-indication à la TMS (matériel prothétique ou corps étranger : pacemaker, défibrillateur implantable, matériel prothétique cochléaire, etc...) constitue un critère de non exclusion à l'étude des mesures d'excitabilité corticale.

Objectifs de notre recherche :

Suite aux travaux de Bajbouj et al. (2005), nous cherchons à savoir si l'excitabilité corticale peut être un biomarqueur *état* de la dépression unipolaire, c'est-à-dire capable de marquer

l'amélioration thymique des patients. Pour répondre à cet objectif, les mesures d'excitabilité corticale à la sixième et dernière semaine de suivi (S6) sont comparées à celles obtenues à J-3, en fonction de la réponse clinique au traitement, définie comme une amélioration de plus de 50 % du score à l'échelle MADRS.

Méthode

Participants

Sur les vingt patients inclus dans l'étude, un a été exclu juste après l'inclusion car son score à l'échelle MADRS était insuffisant pour respecter les critères d'inclusion, un s'est retiré du protocole quatre jours après le début du traitement. Dix-huit patients ont donc participé à l'étude de l'excitabilité corticale. Parmi ces dix-huit patients, quatre patients ont été exclus de l'analyse à cause de problèmes techniques liés aux mesures d'excitabilité corticale (signaux électromyographiques trop bruités). L'analyse de données porte donc in fine sur quatorze patients (10 hommes et 4 femmes), âgés de 37 à 68 ans (53.5 ± 12.9 ans).

Procédure

La baseline, l'inhibition intracorticale courte (SICI), la facilitation intracorticale (ICF) et la période de silence cortical (CSP) sont évaluées trois jours avant le début de traitement (J-3) et à la fin du suivi (S6) (cf. annexe 3 pour le détail de la procédure d'excitabilité corticale).

Hypothèses

Comme précisé plus haut, nous testons l'hypothèse que l'excitabilité corticale soit un marqueur *état* de la dépression unipolaire : est alors attendue une meilleure inhibition pour le SICI ainsi qu'un allongement de la CSP pour les sujets répondant au traitement.

Résultats

Sur les quatorze patients inclus, sept ont répondu au traitement (sans, rappelons-le, que l'on ne sache à quel groupe, KV vs. PV, ils appartiennent). Nous avons réalisé une ANOVA à mesure répétée avec le facteur jour à deux modalités (début, fin de traitement), le facteur réponse au traitement (Répondeurs, non-Répondeurs), et le facteur hémisphère à deux

modalités (hémisphère gauche, hémisphère droit) sur les mesures de baseline, de SICI, d'ICF et de CSP. Pour alléger la lecture, nous ne présenterons que les résultats tendanciels ou significatifs. Le tableau 3 résume les valeurs obtenues aux différentes mesures d'excitabilité corticale.

L'ANOVA n'a révélé des effets tendanciels que sur les mesures de SICI et de CSP. L'analyse des SICI, réalisée sur 12 sujets (deux sujets ayant été exclus de l'analyse car ils présentaient des données s'écartant de plus de deux écart-type de la moyenne), montre un effet tendanciel de l'hémisphère, avec moins d'inhibition pour l'hémisphère gauche ($- 35.41 \pm 13.51$ % de changement par rapport à la baseline) que pour l'hémisphère droit ($- 57.16 \pm 6.39$ % de changement par rapport à la baseline) ($F(1,10) = 2.89$; $p = .12$). L'analyse des CSP, réalisée sur neuf patients (des problèmes techniques ayant bruité l'enregistrement de ce signal), dont cinq Répondeurs, montre un effet tendanciel de l'hémisphère, les durées de CSP sont plus courtes sur l'hémisphère gauche (62.11 ± 63.8 ms) que sur l'hémisphère droit (76.54 ± 12.64 ms) $F(1,7) = 4.06$; $p = .08$).

Tableau 3 : Valeurs des mesures d'excitabilité corticale (Baseline, SICI, ICF et CSP) en fonction de jour (avant le traitement (J-3) et en fin de suivi (S6)), de l'hémisphère stimulé (gauche (HG) et droit (HD)), et de la réponse au traitement (Répondeurs ou non-Répondeurs). Notons que les amplitudes des SICI et des ICF sont exprimées en pourcentage de changement par rapport à la baseline (%Δb).

	Répondeurs				Non-Répondeurs			
	J-3		S6		J-3		S6	
	HG	HD	HG	HD	HG	HD	HG	HD
Baseline	$1.17 \pm$	$1.37 \pm$	$1.64 \pm$	$1.73 \pm$	$1.98 \pm$	$1.45 \pm$	$1.62 \pm$	$1.9 \pm$
(mV)	0.17	0.29	0.34	0.40	0.44	0.22	0.25	0.39
SICI	$- 19.33 \pm$	$- 61.23$	$- 13.32$	$- 59.47$	$- 57.21$	$- 61.26$	$- 51.79$	$- 46.67$
(%Δb)	17.63	± 6.6	± 13.73	± 7.02	± 10.89	± 6.8	± 8.55	± 5.8
ICF	$14.63 \pm$	$42.57 \pm$	115.99	$51.72 \pm$	$76.94 \pm$	$89.64 \pm$	$41.72 \pm$	$60.99 \pm$
(%Δb)	12.73	24.36	± 46.18	25.01	35.38	55.77	48.01	22.96
CSP	$65.7 \pm$	$89.06 \pm$	$59.22 \pm$	$72.27 \pm$	$66.22 \pm$	$76.54 \pm$	$57.17 \pm$	$66.23 \pm$
(ms)	6.68	14.69	5.11	11.44	9.42	17.54	6.14	9.31

En résumé, l'analyse des mesures d'excitabilité corticale en fonction de la réponse clinique au traitement ne met en évidence aucune différence entre Répondeurs et non Répondeurs, ni de différence en fonction du jour de traitement, ni d'interaction entre ces deux variables d'intérêt. Le seul résultat (tendanciel) ressortant de cette analyse est un déséquilibre interhémisphérique de l'inhibition (CSP et SICI) en défaveur de l'hémisphère gauche, et ce indépendamment du jour, de la réponse et du groupe.

Discussion

Cette étude amène à penser à un léger déficit de l'hémisphère gauche pour les mesures reflétant la neurotransmission GABA pour les patients en dépression unipolaire, indépendant de l'état thymique des patients. Cependant la littérature ne reporte pas de déficit de GABA spécifique à l'hémisphère gauche, ni dans les études sur l'excitabilité corticale, ni dans les études utilisant la spectroscopie par résonance magnétique, lesquelles mettent en évidence un déficit de la neurotransmission GABAergique dans des zones plus frontales ou plus internes du cerveau (Petty et al., 1993). A notre connaissance, aucune étude en spectroscopie n'a trouvé un déficit GABAergique dans le cortex moteur. Enfin, contrairement à notre hypothèse, nous n'avons trouvé aucune différence entre patients Répondeurs et non-Répondeurs.

IV. Conclusion générale sur l'excitabilité corticale

Ces deux études visaient à étudier la pertinence de l'excitabilité corticale comme marqueur état de la dépression bipolaire et de la dépression unipolaire. Aucune de ces études n'a pu mettre en évidence de différence sur les mesures d'excitabilité corticale pour les patients ayant répondu au traitement. Ces résultats ne militent pas en faveur de l'idée que les mesures d'excitabilité corticale puissent être un marqueur de l'amélioration thymique. La méta-analyse de Radhu et collaborateurs (2013) suggère un déficit d'inhibition, observable sur le SICI et la CSP, chez les patients par rapport aux sujets contrôles. Cependant, il est important de noter que cette méta-analyse n'incluait que trois études sur le SICI et quatre études sur la CSP. Pourquoi si peu d'études ? Est-ce dû au fait que le domaine de recherche est encore trop récent ou que les études ne mettant pas en évidence de différence entre patients et contrôles n'ont pas fait ou pas pu faire l'objet d'une publication ? Les recherches sur l'étiologie des

troubles de l'humeur suggèrent comme nous l'avons vu un déséquilibre de la neurotransmission GABA/glutamate dans des structures telles que le cortex préfrontal, l'hippocampe, le cortex cingulaire antérieur (cf. chapitre 1) mais, à notre connaissance, aucune étude n'a montré ce déficit au sein du cortex moteur. Est-il alors pertinent de mesurer l'excitabilité corticale sur cette aire ? Nous reviendrons et approfondirons expérimentalement cette interrogation dans la discussion générale.

Mais « ne jetons pas de suite le bébé avec l'eau du bain ». Un autre facteur très important est à prendre en compte lorsque l'on pratique la TMS, que ce soit dans un but neuromodulateur ou celui de mesure de l'excitabilité corticale. Lors de notre pratique, nous avons pu observer que lors des séances d'excitabilité corticale, l'attitude des patients variaient largement d'un patient à l'autre. Certains patients étaient en vigilance amoindrie (parfois proches de l'endormissement), d'autres ruminaient (avec des pensées fréquemment de tristesse) allant parfois jusqu'aux pleurs. Quel est l'impact de l'état cognitif et émotionnel à l'instant 't' de la mesure d'excitabilité corticale ? C'est ce que nous allons voir à présent.

V. « State-Dependency »

Objectifs : Définir le concept de « State-Dependency » et étudier comment des modifications de l'état perceptivo-cognitif et émotionnel du sujet peuvent influencer les effets de la TMS. Démontrer l'enjeu majeur de cette problématique, notamment pour les études cliniques.

Le concept de « state-dependency » renvoie à l'interaction entre le sujet et la mesure réalisée, c'est-à-dire à la manière dont cette dernière est susceptible de varier en fonction de « l'état intrinsèque du sujet ». Ce concept a été théorisé en psychophysique par la Théorie de la Détection du Signal (Tanner & Swets, 1954) dans le cadre plus générique de la théorie de l'information de Shannon et Weaver (1949). Appliqué à la TMS, cela signifie que *l'impact de la stimulation magnétique dépend et des propriétés physiques de la stimulation et de l'état sous-jacent de la région ciblée* (eg, Dayan, Censor, Buch, Sandrini, & Cohen, 2013).

Comprendre comment les variations de l'« état d'activité neuronal de la zone cérébrale » impacte l'effet de la stimulation magnétique sur cette zone est un challenge scientifique majeur pour la recherche basée sur la TMS. Par exemple, nous avons vu précédemment que les mesures d'excitabilité corticale par TMS sont utilisées comme biomarqueur de différentes pathologies (Radhu et al., 2013). Les méta-analyses montrent cependant que ces mesures souffrent d'une grande hétérogénéité intra- et inter-individuelle (Kiers, Cros, Chiappa, &

Fang, 1993) qui questionne leur validité empirique et théorique. Cette variabilité est due à des questions d'ordre technique comme l'absence d'un système de neuronavigation et/ou les différences de protocoles utilisés d'une étude à l'autre. Elle pourrait aussi s'expliquer par le non-contrôle de l'« état » du sujet pendant les stimulations car, comme nous le verrons au cours de ce chapitre, cet état est susceptible de totalement inverser les effets de la TMS.

Pour étudier le phénomène de « state-dependency » dans le champ de la TMS, la littérature, encore peu nombreuse, une trentaine d'articles à notre connaissance, a utilisé différentes techniques d'opérationnalisation du phénomène, souvent indirectes (paradigmes psychophysiques, tâche donnée au sujet), parfois directes (neuromodulation), pratiquées sur différentes zones cérébrales et mettant en jeu différentes fonction cognitives (au sens large du terme). Ce chapitre est structuré en deux grandes parties relativement à ces dernières : modifications d'état concernant la sphère perceptivo-cognitive (I. State-dependency : Modifications de l'état perceptivo-cognitif) et modifications d'état concernant la sphère émotionnelle (II. State-dependency : Modifications de l'état émotionnel). A la fin de chaque partie seront présentées les recherches de notre thèse se rapportant à la thématique de chacune d'elles.

V.1. State-dependency : Modifications de l'état perceptivo-cognitif

Différentes techniques peuvent être utilisées pour modifier l'état perceptivo-cognitif. Dans un premier temps, nous présenterons deux techniques de modification on-line de l'état des sujets. Tout d'abord des techniques indirectes bottom-up, où l'état sera modifié à l'aide des paradigmes psychophysiques pendant que la TMS est appliquée sur le cortex visuel (V.I.1. Paradigmes psychophysiques d'adaptation et d'amorçage). Nous présenterons ensuite des techniques top-down, i.e., issues de l'activité perceptive consciente et représentative du sujet, dans lesquelles les participants devront observer ou imaginer des mouvements pendant que la TMS est appliquée sur leur cortex moteur (V.I.2. Observation et imagination). Dans un troisième temps, nous décrirons des techniques directes utilisant des paradigmes de neuromodulation modifiant les activités neuronales des aires motrices et visuelles, de façon off-line (V.I.3. Neuromodulation des aires corticales).

Dans l'ensemble de ces études, le facteur âge a été largement ignoré. Les quelques études reportant son effet mènent à des résultats contradictoires. Nous avons émis l'hypothèse que cette variabilité pourrait s'expliquer par des variations de l'état pendant les stimulations. Ainsi, cette partie s'achèvera par notre article (Beynel et al., 2014) montrant comment l'état

cognitif, manipulé via une tâche de mémoire de travail effectuée au moment de la stimulation interagit avec l'âge sur les mesures d'excitabilité corticale (I.4. Mémoire de travail et vieillissement).

V.1.1. Paradigmes psychophysiques d'adaptation et d'amorçage

Dans l'étude princeps de Silvanto, Muggleton, Cowey, & Walsh (2007), la modification de l'état d'activation initial du cortex visuel a été opérationnalisée par le paradigme psychophysique d'adaptation sélective à la couleur. Le principe du paradigme est que l'adaptation prolongée à un stimulus coloré (e.g., vert) induit un changement dans l'excitabilité neuronale qui conduit à la perception de la couleur complémentaire à celle présentée (e.g., rose), au lieu de la perception de la couleur réelle du stimulus (blanc). Ce phénomène se produit car les neurones codant pour la couleur du stimulus d'adaptation sont en période réfractaire. Dans cette étude, la TMS single-pulse a été appliquée sur le cortex occipital postérieur (V1/V2). Les résultats montrent que la couleur perçue des phosphènes induits par la stimulation TMS varie en fonction de la phase d'adaptation : sans phase d'adaptation, les phosphènes étaient perçus achromatiques, alors qu'après adaptation, ils étaient de couleur identique à celle du stimulus présenté durant la phase d'adaptation (cf. Figure 29). Ce résultat (i) démontre que la stimulation TMS ne provoque pas les mêmes effets selon l'état d'activation des neurones au moment de la stimulation, et (ii) conduit à l'hypothèse fonctionnelle que la stimulation TMS agirait de façon préférentielle sur les neurones les moins activés.

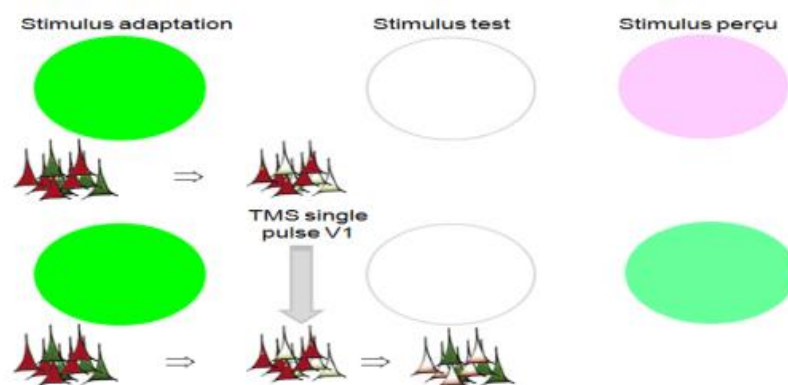


Figure 29 : Représentation schématique du phénomène d'adaptation à la couleur et de l'effet de la TMS.

Ce premier résultat, contre-intuitif, a été répliqué par Cattaneo & Silvanto (2008) dans une étude utilisant le phénomène d'adaptation sélective au mouvement : le fait de présenter un mouvement dans un sens pendant la phase d'adaptation facilite la détection d'un mouvement dans le sens opposé. La TMS single-pulse était appliquée sur une autre aire cérébrale que précédemment, l'aire V5/MT, région du cortex visuel sélective aux mouvements. Dans la condition sans stimulation TMS, les sujets sont meilleurs pour détecter le mouvement allant dans le sens opposé de celui auquel ils ont été adaptés. Après la stimulation TMS sur V5/MT, le phénomène est inversé, c'est la détection des mouvements allant dans le même sens qui est facilitée. Ces résultats corroborent et généralisent à une autre aire corticale l'idée que l'effet de la TMS dépend grandement de l'état d'activation des neurones au moment de la stimulation et que la stimulation TMS agirait de façon préférentielle sur les neurones les moins actifs.

Une autre façon de manipuler l'état neuronal du cortex visuel en psychophysique et de toucher des comportements plus perceptivo-cognitifs est d'utiliser un paradigme d'amorçage. Le principe du paradigme est que la présentation répétée d'un objet facilite la détection ou l'identification de cet objet. Ce phénomène est dû au fait que les neurones du réseau perceptivo-sémantique activés par la première présentation (amorçage) sont toujours actifs au moment de la seconde présentation (test), et ce niveau d'activité élevé facilite la détection de l'objet présenté en amorçage. Cattaneo, Rota, Vecchi, & Silvanto (2008) ont utilisé le paradigme d'amorçage (et celui d'adaptation) dans une tâche de perception de lettres, le cortex ciblé par la TMS était le cortex pariétal postérieur impliqué dans le traitement des lettres. La tâche était d'indiquer si la lettre cible présentée était une consonne ou une voyelle. Une lettre amorçage (pertinente ou non) sur laquelle les sujets devaient porter leur attention était préalablement présentée pendant 500 ms (Figure 30).

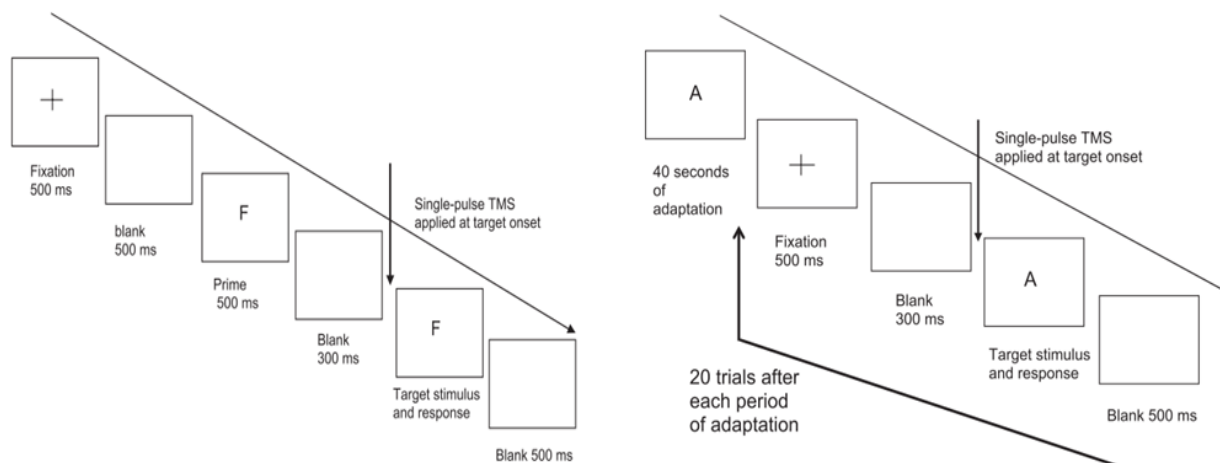


Figure 30 : Paradigme d'amorçage (gauche) et d'adaptation (droite). Reproduit d'après Cattaneo et al. (2008).

Dans la condition contrôle sans TMS, les temps de réaction obtenus pour les lettres amorcés étaient plus courts que pour les non-amorcées, confirmant alors que l'amorçage avait bien eu lieu. A l'inverse, lorsque la TMS était appliquée sur le cortex pariétal, une amélioration des temps de réaction pour les lettres non amorcées était observée. Une fois encore, la TMS inverse les effets classiques du paradigme psychophysique en facilitant la détection des lettres non amorcées, comme si elle agissait préférentiellement sur les populations de neurones les moins activés. Nous rediscuterons de cette hypothèse en fin de partie. Des résultats similaires ont été obtenus par les auteurs avec le paradigme d'adaptation.

L'utilisation des paradigmes psychophysiques d'adaptation et d'amorçage démontre que le phénomène de state-dependency dans le champ de la TMS s'observe pour des comportements perceptivo-cognitifs de bas et de plus haut niveau et pour différentes aires cérébrales. Dans les études précédentes, la modification de l'état du système perceptivo-cognitif était très bottom-up. Les recherches suivantes, antérieures à celles qui précèdent et centrées sur le cortex moteur, vont montrer que le phénomène de state-dependency s'observe également lorsque la manipulation de l'état du système est top-down, i.e., issue de l'activité perceptive consciente et représentative du sujet.

V.1.2. Observation et imagination

Une des premières études mettant en évidence le phénomène de state-dependency, mais sans le conceptualiser ainsi, avait été menée par Fadiga, Fogassi, Pavesi, & Rizzolatti (1995). L'état perceptivo-cognitif des participants était modifié par des observations de mouvements pendant les stimulations. Il est bien établi qu'existe chez le singe des neurones « miroirs » dans le cortex pré-moteur ventral, déchargeant lors de la réalisation d'un mouvement ou lors de son observation (Rizzolatti, Fadiga, Gallese, & Fogassi, 1996) ; des neurones similaires existeraient également chez l'humain (Keysers & Gazzola, 2010). Ainsi, si l'observation d'un mouvement active le cortex prémoteur, on s'attend, du fait des connexions intimes entre le cortex moteur primaire et les aires prémotrices, à observer une augmentation des PEM induits par la stimulation magnétique du cortex moteur. Fadiga et al. (1995) ont comparé l'effet de quatre conditions d'observation : observation de saisie d'objet, observation de l'objet seul, observation de mouvement de bras et détection d'un signal lumineux. Il ressort qu'après l'observation d'actions (saisie et mouvement), les amplitudes des PEM étaient significativement plus élevées que pour les deux autres conditions. Ainsi était démontré pour la première fois que « ce qu'observe le sujet pendant la TMS single-pulse » modifie les valeurs d'excitabilité corticale obtenue en terme d'amplitudes des PEM.

Afin de vérifier l'origine corticale de la facilitation des PEM, Strafella & Paus (2000) ont répliqué cette étude en ajoutant des mesures d'excitabilité d'inhibition et de facilitation intracorticales. L'étude retrouve l'augmentation de l'amplitude des PEM pendant l'observation de mouvement, en mettant en évidence la congruence entre le muscle observé (main ou bras) et le muscle enregistré (premier interosseux dorsal ou biceps). Par ailleurs, les mesures d'excitabilité d'inhibition et de facilitation intracorticales étaient également affectées par l'observation du mouvement. Ainsi, le muscle premier interosseux dorsal présentait un déclin de l'inhibition et de la facilitation lorsque le sujet observait un mouvement de main par rapport à la condition de repos et, de la même façon, le biceps montrait un déclin dans l'observation d'un mouvement du bras (Figure 31). Cette recherche confirme les résultats précédents de Fadiga et suggère que l'effet est d'origine corticale.

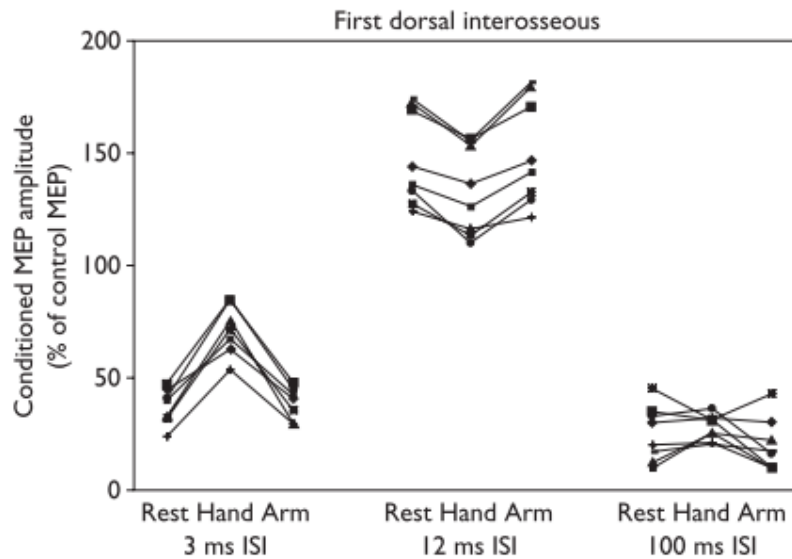


Figure 31 : Amplitudes des SICI et ICF enregistrées sur le premier interosseux dorsal par rapport à la ligne de base, en fonction des mouvements observés. Reproduit d'après Strafella & Paus (2000).

Ce que le sujet perçoit pendant les stimulations est donc susceptible d'influencer l'effet de la TMS sur le cortex moteur. L'action et l'imagination de l'action étant intimement liées au niveau cérébral, l'effet de la TMS devrait donc être également modifié par ce que le sujet imagine pendant les stimulations.

Dans Rossi, Pasqualetti, Tecchio, Pauri et Rossini (1998), le cortex moteur gauche était stimulé pour déclencher des réponses de l'extenseur et du fléchisseur du poignet. Pendant les stimulations les sujets étaient au repos ou devaient imaginer fléchir ou étendre leurs poignets. L'étude montre que les amplitudes des PEM du muscle fléchisseur étaient plus importantes pour l'imagination de mouvement de flexion du poignet droit (controlatéral à la stimulation), que dans la condition de repos. De la même façon, les réponses du muscle extenseur augmentaient dans la condition d'imagination d'un mouvement d'extension du poignet droit par rapport à la condition de repos. A l'inverse, imaginer un mouvement du poignet ipsilatéral à la stimulation (gauche) ne modifiait pas les PEM. Cela suggère une potentialisation des amplitudes des PEM lors de l'imagination de mouvement, qui se produit uniquement dans le cadre de réponse du muscle ciblé par la TMS. Les auteurs suggèrent que la facilitation des PEM par imagerie mentale serait, comme pour l'observation de mouvements, d'origine corticale.

Sohn, Dang et Hallett (2003) ont contrasté l'imagination de la production de mouvement à l'imagination de sa suppression. La recherche comprenait trois conditions expérimentales : imagination de suppression de mouvements, imagination de mouvements et sans imagination (contrôle). Pour la condition suppression, les participants devaient imaginer la suppression du mouvement induit par la stimulation, en essayant de se relaxer. Retenons principalement des données que dans la condition d'imagination de suppression de mouvements, les amplitudes des PEM sont significativement réduites par rapport à la condition d'imagination de mouvement. Bonnard, Camus, de Graaf et Pailhous (2003) ont mené une étude similaire : des mouvements de flexion et d'extension du poignet étaient effectués sur un rythme précis pendant les TMS, ce qui perturbait les mouvements. La consigne était de laisser la stimulation perturber leurs mouvements ou au contraire de tenter d'y résister. L'amplitude des mouvements induits par la TMS était réduite lorsque les sujets résistaient aux mouvements.

Pour mieux comprendre si les variations d'amplitude des PEM sont d'origine corticale ou cortico-spinale, dans les études suivantes des mesures d'inhibition et de facilitation intracorticales, ainsi que des mesures du réflexe H et des F-waves (Box 3), testant l'excitabilité spinale, ont été effectuées.

Box 3 : Définition du Réflexe H et des F-waves

Le principe du réflexe H, décrit par Hoffmann en 1918, repose sur la stimulation électrique d'un nerf mixte. La stimulation des fibres sensitives (Ia) stimule les motoneurones α par voie monosynaptique et évoque une première réponse de longue latence, le réflexe H.

Les F-waves sont générées suite à une stimulation électrique et par l'excitation antidromique des motoneurones.

Ainsi, Abbruzzese, Assini, Buccolieri, Marchese, & Trompetto (1999) ont évalué les PEM et les SICI / ICF du muscle du pouce droit pendant une condition de repos, une condition d'imagerie mentale et une condition de contraction volontaire. Les PEM étaient plus importants dans la condition d'imagination que dans la condition de repos et le SICI était significativement réduit dans la condition d'imagination (*vs* repos), sans différer de la condition de contraction musculaire réelle (Figure 32). Ridding & Rothwell (1999) et Sohn et

al. (2003) n'ont toutefois pas retrouvé ce résultat, i.e. de modification du SICI dans la condition d'imagerie mentale. Aucune de ces études n'a mis en évidence de modifications de l'ICF.

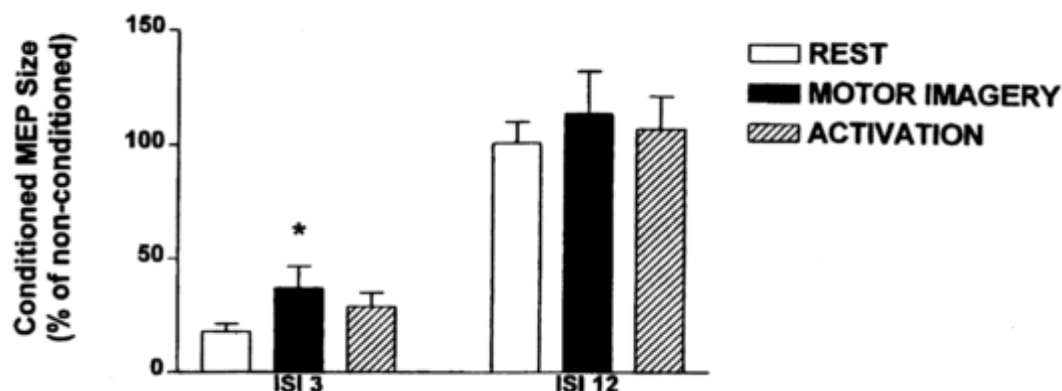


Figure 32: Amplitudes des PEM en pourcentage de la réponse musculaire de base pour les SICI (ISI 3 ms) et les ICF (ISI 12 ms) en fonction de l'état des sujets (repos en blanc, imagerie mentale en noir et contraction musculaire en hachuré). Reproduit d'après Abbruzzese et al. (1999).

Cette hétérogénéité des résultats entre les études rend difficile la conclusion d'une origine purement corticale de l'imagination d'un mouvement sur les effets de la TMS. Toutefois, les modifications ne semblent pas non plus être d'origine purement spinale. En effet, dans Kasai, Kawai, Kawanishi, & Yahagi (1997), l'imagination de mouvement n'a pas eu d'impact sur l'amplitude des réponses du réflexe H et de la même façon, Sohn et al. (2003) n'ont pas observé d'effet sur les mesures de F-waves. Le débat sur l'origine corticale vs. spinale de l'effet de l'imagination d'un mouvement sur l'impact des stimulations TMS reste donc encore ouvert.

V.1.3. Neuromodulation des aires corticales

Dans les parties précédentes, l'état du sujet était modulé de façon indirecte par différents paradigmes psychophysiques et tâches cognitive. Nous allons à présent étudier l'impact de la modulation directe de l'activité neuronale initiale via la TMS.

Dans Silvanto, Cattaneo, Battelli et Pascual-Leone (2008), une TMS single-pulse était appliquée sur l'aire cérébrale sélective aux mouvements (V5/MT) pendant une tâche de détection de mouvement. Avant de réaliser cette tâche, une rTMS inhibitrice (1 Hz) était appliquée sur cette aire (condition expérimentale) ou sur le vertex (condition contrôle).

Il ressort que la TMS single-pulse appliquée sur V5/MT perturbe la détection de mouvement quand elle est précédée de la rTMS sur le vertex (condition contrôle). A l'inverse, la TMS single-pulse appliquée sur V5/MT améliore les performances après inhibition de cette aire par rTMS (condition expérimentale) (Figure 33).

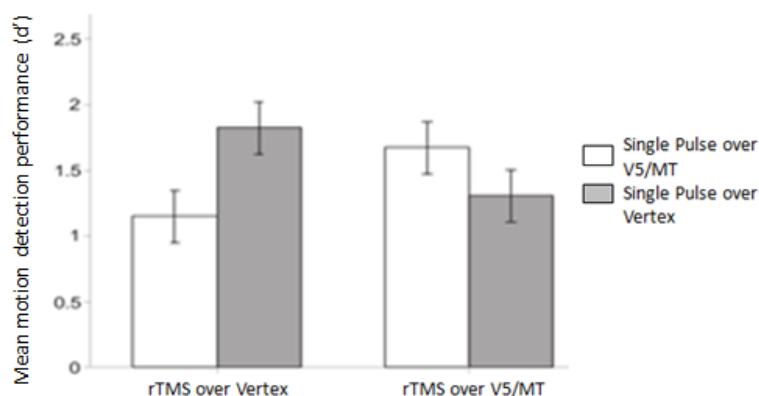


Figure 33: Performances (indice de sensibilité perceptive d') à la tâche de détection de mouvement pour des TMS single-pulses appliquées sur l'aire V5 (blanc) ou sur le vertex (gris) pour une rTMS inhibitrice appliquée sur le vertex (gauche) ou sur l'aire V5 (droite). Reproduit d'après Silvanto et al. (2008).

Cette expérience confirme donc que l'effet comportemental de la TMS appliquée pendant une tâche dépend de l'état d'activation initial des populations neuronales.

L'incidence de la neuromodulation par rTMS sur l'effet d'une TMS single-pulse a été répliquée par Brighina, Piazza, Daniele et Fierro (2002) qui vont montrer par ailleurs que des facteurs pathologiques peuvent radicalement modifier le phénomène de state-dependency. L'étude portait sur 13 patients ayant des migraines avec aura et 15 sujets sains. La TMS single-pulse était appliquée sur l'aire V1 afin de générer la perception de phosphènes (cf. plus haut). L'expérience comportait trois temps expérimentaux : évaluation du seuil de perception de phosphènes, rTMS inhibitrice (1Hz) appliquée sur V1 pendant 15 minutes, réévaluation du seuil de perception des phosphènes. L'analyse des résultats ne montre aucune différence entre patients et contrôles sur le seuil de perception des phosphènes avant l'application de la rTMS ; mais après la session de neuromodulation inhibitrice rTMS, le seuil de perception des phosphènes des sujets sains était plus important alors qu'il diminuait chez les patients avec migraine. Autrement dit, la rTMS inhibitrice avait bien l'effet inhibiteur attendu pour les sujets sains, alors que pour les patients son effet était facilitateur. Selon les auteurs, les patients migraineux présenteraient un cortex visuel hyperexcitable dû à un déséquilibre des

circuits de neurotransmission inhibiteurs et excitateurs, d'où l'inversion des effets de la neuromodulation rTMS inhibitrice.

La tDCS (Box 4) est une autre technique, moins contraignante à opérationnaliser que la rTMS, susceptible de modifier l'état initial d'un réseau neuronal. Dans les deux études que nous allons présenter pour conclure cette partie, la tDCS est appliquée sur le cortex moteur avant une neurostimulation rTMS. Les variations des amplitudes des PEM permettent de tester l'effet consécutif de la neuromodulation (conditionnelle) tDCS sur les neuromodulations rTMS.

Box 4 : Définition de la tDCS

tDCS est l'acronyme anglais pour stimulation transcrânienne par courant direct. La tDCS est une technique de stimulation cérébrale non invasive dans laquelle des électrodes sont appliquées sur le scalp. Une batterie délivre un courant constant et de faible intensité (< 2mA) qui circule entre l'anode (chargée positivement) et la cathode (chargée négativement) en passant par tout conducteur à sa portée, le cerveau.

Le passage du courant génère des modifications de l'activité neuronale en augmentant ou diminuant le taux de décharge des neurones (à l'inverse de la TMS qui génère des volées de potentiel d'action).

La tDCS présenterait moins de risques liés à son utilisation par rapport à la TMS, elle est également bien moins coûteuse à mettre en place. En revanche, elle est beaucoup moins focale et aurait des effets moins durables et plus hétérogènes (Priori, Hallett, & Rothwell, 2009). La pertinence scientifique (validité) de la technique est actuellement vivement discutée.

Ainsi, Siebner et al. (2004) ont étudié les modifications des mesures d'excitabilité corticale suite à une rTMS inhibitrice (1 Hz) appliquée sur le cortex moteur primaire pendant 15 minutes. Ce cortex a d'abord été pré-conditionné par tDCS, de façon excitatrice, inhibitrice ou placebo. La stimulation rTMS du cortex moteur était de faible intensité de façon, aux dires des auteurs, à avoir un post-effet « faible », plus sensible aux effets du pré-conditionnement. Alors que ni la tDCS excitatrice, ni la stimulation placebo, réalisées avant l'application de la

rTMS inhibitrice ne modifie son post-effet, la tDCS inhibitrice le bouleverse totalement en générant une augmentation significative des amplitudes des PEM.

En utilisant une rTMS non plus inhibitrice mais excitatrice (5 Hz), Lang et al. (2004) ont redémontré que l'effet de la rTMS dépendait du pré-conditionnement induit par la tDCS. Ainsi, la rTMS à hautes fréquences réalisée après la tDCS inhibitrice conduit à une facilitation des PEM, alors que lorsqu'elle est réalisée après la tDCS activatrice, la rTMS a un effet opposé sur l'excitabilité corticale, l'amplitude des PEM est plus faible après la stimulation qu'avant.

Ces quatre études modifiant directement l'état neuronal de la région corticale d'intérêt, montrent une fois encore que les effets de la rTMS ne dépendent pas que de sa fréquence mais aussi de l'état des populations neuronales sur lesquelles ces stimulations sont appliquées. Plus précisément, les études conduisent à penser que l'excitabilité corticale serait régie par un mécanisme d'homéostasie qui la maintiendrait dans une gamme physiologique de base.

En conclusion, il ressort de cette revue de questions que l'effet de la TMS est fondamentalement « state-dependent » et que l'origine des modifications des effets de la TMS soit corticale et non périphérique. Il semble donc que l'effet de la TMS (1) soit régi par un mécanisme d'homéostasie qui maintiendrait son effet dans une gamme physiologique de base, et que (2) ce mécanisme se produise de façon préférentielle sur les populations neuronales les moins actives. Un niveau de décharge élevé des neurones empêcherait la TMS d'agir car la probabilité d'augmenter encore plus la fréquence de décharge se heurte à un effet plafond. A l'inverse, cette probabilité est beaucoup plus importante pour les neurones les moins actifs, les rendant ainsi plus sensibles à la TMS (Silvanto & Pascual-Leone, 2008). Autrement résumé, le principe d'action fondamental de la TMS pourrait être, par analogie à celui du « winner-take-all » des réseaux connexionnistes, de type « weaker-take-all » (Marendaz, 2013).

V.1.4. Etude 1 : Mémoire de travail et vieillissement

Dans l'ensemble des études précédentes, le facteur Âge n'a pas été pris en compte. Or, si l'effet de la TMS varie en fonction de l'état de base du système nerveux, la neurotransmission altérée (pertes neuronales, atrophies cérébrales discrètes) potentiellement inhérente au vieillissement doit retentir sur son efficacité. Cette interrogation sur l'effet du vieillissement est d'autant plus importante que très souvent la TMS appliquée comme méthode

thérapeutique en pathologie psychiatrique dans le cadre des troubles de l'humeur pharmaco-résistants concerne pour une large part des personnes séniors.

Très peu d'études ont été menées sur le « state-dependency » lié à l'âge, et les résultats sont contradictoires, notamment sur les mesures d'inhibition et de facilitation intracorticales. Cela peut être expliqué par la petite taille des échantillons, l'absence d'un système de neuronavigation, l'hétérogénéité des protocoles utilisés entre les études. Dans l'article que nous avons publié dans la revue *Biological Psychology* en 2014, nous avons émis l'hypothèse que cette hétérogénéité pourrait aussi être due à des variations de l'état du sujet pendant les stimulations. Notre recherche portait donc sur l'effet de l'âge, en manipulant l'état cognitif des sujets via une tâche de mémoire de travail réalisée au moment des stimulations TMS destinées à évaluer l'excitabilité corticale.

Résumé : Le but de notre étude était d'évaluer l'impact de l'effet de l'âge et du « state-dependency » sur les mesures d'excitabilité corticale. Jusqu'alors seules deux études s'étaient intéressées à l'interaction entre ces facteurs en utilisant une tâche motrice. Elles mettaient en évidence que les différences liées à l'âge observées lorsque les sujets étaient au repos, étaient abolies lors de la réalisation de la tâche. Cependant, la tâche utilisée et les mesures d'excitabilité mettaient en jeu le cortex moteur, il était donc envisageable que les résultats observés soient spécifiques au cortex moteur. Pour pallier cette difficulté, notre étude utilisait une tâche cognitive pour standardiser l'état neurocognitif au cours des stimulations. Les mesures d'inhibition et de facilitation intracorticales étaient évaluées chez des sujets jeunes ($m = 26.4 \pm 7.9$ ans) vs. âgés ($m = 63.7 \pm 1.7$ ans), au repos et pendant la réalisation de la tâche. La période de silence cortical (CSP) était également mesurée. Nous attendions une réduction de la variabilité intra- et inter-individuelle sur l'amplitude des PEM dans la condition « tâche cognitive » et une réduction de l'inhibition intracorticale (SICI) et de la CSP chez les sujets âgés. Nos résultats ne révèlent aucune différence sur la variabilité, suggérant que la tâche cognitive ne suffit pas à standardiser l'état entre les sujets. Nous avons toutefois mis en évidence la réduction du SICI et de la CSP avec le vieillissement, confortant l'hypothèse selon laquelle le vieillissement s'accompagne d'un déficit des circuits neuronaux inhibiteurs. Le résultat majeur de notre étude est l'interaction entre vieillissement et état cognitif. En effet, les différences entre jeunes et âgés sur le SICI disparaissent pendant la tâche. Lorsque les jeunes réalisent la tâche, leur SICI est réduit (par rapport à la condition de

repos) et avoisine alors le SICI de la population âgée. Nous suggérons qu'une altération de la plasticité synaptique avec le vieillissement serait responsable de ces différences. Cette hypothèse est d'ailleurs confortée par les résultats de Freitas et al. (2011) montrant que la plasticité, mesurée via la mesure de PEM après une stimulation cTBS, décline progressivement et linéairement avec l'avancée en âge.



Brief Report

Age-related changes in intracortical inhibition are mental-cognitive state-dependent



Lysianne Beynel^{a,*}, Alan Chauvin^a, Nathalie Guyader^b, Sylvain Harquel^{a,c},
Christian Marendaz^a

^a Laboratoire de Psychologie et Neurocognition, CNRS UMR 5105, Université Pierre Mendès France, BP 47, 38040 Grenoble Cedex 9, France

^b GIPSA-Lab, UMR CNRS 5216, 11 rue des Mathématiques Grenoble Campus, BP46, 38402 Saint Martin d'Hères Cedex Grenoble, France

^c IRMaGe, CNRS UMR 5105, Unité IRM 3T Recherche, CHU Grenoble – CS 10217, 38 043 Grenoble Cedex 9, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 September 2013

Accepted 29 May 2014

Available online 13 June 2014

Keywords:

Transcranial magnetic stimulation

Cortical excitability

Aging

State-dependency

ABSTRACT

Introduction: This study aimed to assess the impact of aging and 'state-dependency' on cortical excitability. Two studies investigated these factors using a motor task and found that the age-related differences observed at rest disappeared in the task condition. However, as both their tasks and excitability measurements involved the motor cortex, their results could be specific only to the motor system. To overcome this problem, the present study used a cognitive task to control mental state.

Method: Intracortical inhibition/facilitation (ICI/ICF) were assessed in young and older adults at rest and during the cognitive task. The cortical silent period (CSP) was also evaluated.

Results: ICI and CSP were reduced with aging. However, ICI differences between young and old people disappeared when they performed the cognitive task.

Conclusion: Age and mental state modify cortical excitability. Taking these factors into consideration is crucial to clinical research using cortical excitability as a possible biomarker of pathology.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Changes in neurotransmission have a relevant role during healthy aging and animal studies have consistently shown age-dependent changes in GABAergic cortical circuits (Schmidt, Redecker, Bruehl, & Witte, 2010; Yu, Wang, Fritschy, Witte, & Redecker, 2006). In humans, changes with aging in GABAergic/glutamatergic neurotransmission can be examined with the transcranial magnetic stimulation (TMS) of the motor cortex, through intracortical inhibition (ICI), intracortical facilitation (ICF), and cortical silent period (CSP). Several levels of evidence suggest that ICI and CSP could be indicators of cortical gamma-aminobutyric acid (GABA) inhibitory interneurons activity (respectively GABA_A and GABA_B) whereas ICF is mediated by glutamatergic excitatory interneurons (Wassermann et al., 2008).

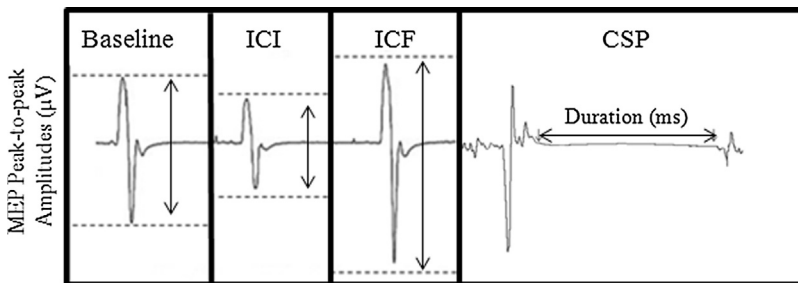
Few studies have investigated the effect of healthy aging on the ICI/ICF/CSP changes (Zimerman & Hummel, 2010). Results have consistently shown a reduction of CSP with aging, providing evidence for an age-related decline in GABA_B neurotransmission (Eisen, Entezari-Tahen, & Stewart, 1996; Oliviero et al., 2006; Sale & Semmler, 2005; Talelli, Waddingham, Ewas, Rothwell, & Ward, 2008), however findings about ICI/ICF were inconsistent (Kossev, Schrader, Däuper, Dengler, & Rollnik, 2002; McGinley, Hoffman, Russ, Thomas, & Clark, 2010; Oliviero et al., 2006; Peinemann, Lehner, Conrad, & Siebner, 2001; Smith, Ridding, Higgins, Wittert, & Pitcher, 2009; Wassermann, 2002). Differences in ICI/ICF protocol could partly explain this inconsistency. However, two of these studies (Kossev et al., 2002; McGinley et al., 2010) showed that another factor could dramatically modify ICI: whether subjects were at rest or active during stimulations. In both studies, the age-related differences on ICI obtained at rest disappeared when subjects were asked to exert a contraction of the wrist targeted by TMS stimulations. This finding is consistent with the concept of 'state-dependency' in TMS studies (Silvanto & Pascual-Leone, 2008), according to which the effect of brain stimulations depends on the underlying state of the activated brain region (Dayan, Censor, Buch, Sandrini, & Cohen, 2013). However, in these two former studies, the task and excitability measurements both involved the motor system. Thus, the observed age-task interaction could be specific only to the

* Corresponding author at: Laboratory of Psychology and Neurocognition, Université Pierre Mendès France, BP 47, 38040 Grenoble Cedex 9, France.
Tel.: +33 4 76 82 56 74.

E-mail addresses: Lysianne.Beynel@upmf-grenoble.fr (L. Beynel), Alan.Chauvin@upmf-grenoble.fr (A. Chauvin), Nathalie.Guyader@gipsa-lab.grenoble-inp.fr (N. Guyader), Sylvain.Harquel@upmf-grenoble.fr (S. Harquel), Christian.Marendaz@upmf-grenoble.fr (C. Marendaz).

Table 1
Summary of ICI, ICF and CSP measures and their effects on MEP.

Measures	TMS parameters	Effects	Neurotransmission involved	Computation
Baseline	Single Pulse (120% of rMT)			MEP amplitude
Intracortical inhibition (ICI)	Paired-pulse (ISI of 2 ms, 80/120% of rMT)	MEP reduction	GABAa	$\frac{\text{MEP amplitude} - \text{MEP baseline}}{\text{MEP baseline}}$
Intracortical facilitation (ICF)	Paired-pulse (ISI of 15 ms, 80/120% of rMT)	MEP increase	Glutamate	$\frac{\text{MEP amplitude} - \text{MEP baseline}}{\text{MEP baseline}}$
Cortical silent period (CSP)	Single pulse (120% of rMT, during a muscular contraction)	Muscular tonus cancelation	GABAb	Silent period duration



motor system. To overcome this problem, a mental-cognitive task was used in this cross-sectional study which assessed the effect of aging on ICI/ICF/CSP and the effect of the mental-cognitive task on ICI/ICF. We expected a reduction in CSP with aging (Eisen et al., 1996; Oliviero et al., 2006; Sale & Semmler, 2005; Talelli et al., 2008) and age-related changes in ICI modulated by the subject's mental-cognitive state, according to state-dependency theory and in line with some findings (Kossev et al., 2002; McGinley et al., 2010).

2. Methods and materials

2.1. Subjects

Thirty-nine healthy volunteers participated: twenty young (14 Females, 6 Males; age 26.4 ± 7.9 years) and nineteen older adults (12 Females, 7 Males; age 63.7 ± 1.7 years). None had a history of alcohol or substance abuse, or histories of psychiatric illness or neurological disorders. All were free of any medical treatment likely to modulate cortical excitability. Older adults were selected following a neuropsychological screening: each participant had a minimal score of 27 in the Mini Mental State Examination (MMSE) and made no more than 12 errors in the short version of the Wisconsin Card Test. The France South-East V ethics committee no 2012-A00316-37/1 approved the study.

2.2. Electromyography and TMS

TMS was performed at Grenoble TMS facility IRMaGE. Electrodes were placed over the subject's first dorsal interosseous muscle in a belly-tendon montage. Electromyograms were amplified (1–10 K), band-pass filtered (1–6 kHz), and sampled at 12 kHz using a Dantec Keypoint portable system (Natus Medical Incorporated). TMS was applied using a figure-of-eight coil by a dual-pulse stimulator (MagProX100 MagOption, MagVenture) continually monitored via a template MRI with a neuronavigation device (TMS Navigator, Localite). The "hotspot" was defined as the optimal coil position to elicit the greatest motor evoked potential (MEP) in the contralateral muscle. Resting motor threshold (rMT) was then defined using the "threshold hunting" method (Awiszus, 2003) as the minimal stimulation intensity to evoke a 50 μ V MEP in fifty percent of trials. Next, 30 stimulations, in a random order, were applied: 10 single-pulses (120% rMT) served as a baseline, along with 10 ICI measures and 10 ICF measures. For both ICI and ICF, a conditioning subthreshold stimulus (80% rMT) was delivered and followed by a suprathreshold stimulus test (120% rMT). The interstimulus interval (ISI) was set at 2 ms (Peurala, Müller-Dahlhaus, Arai, & Ziemann, 2008) and 15 ms (Gerlach, Deckert, Double, & Koutsisler, 2007) in accordance with previous studies (Guglietti, Daskalakis, Radhu, Fitzgerald, & Ritvo, 2013; Kujirai et al., 1993; Malsert et al., 2013; Oliviero et al., 2006; Takemi, Masakado, Liu, & Ushiba, 2013). Finally, 10 CSP were evaluated by delivering stimulations (120% rMT) when participants contract their thumb and index finger in a pinching motion at fifty percent of their maximal contraction. To maintain their muscular contraction at 50%, subjects were given a visual feedback using a dynamometric–LabPro interface. The peak-to-peak amplitudes of MEPs and the duration of CSP were analyzed via a custom-made matlab toolbox (Harquel et al., 2013) (see Table 1 for their computation).

2.3. Mental-cognitive task

Baseline, ICI and ICF were carried out under two experimental conditions (counterbalanced between subjects and separated by a 10 min break) while at rest and during the task. In this task, a white or a gray cross was displayed on a computer screen after each of the stimulations. The participants were asked to add a day on a mental calendar each time they saw a white cross. By the end of the stimulations, they would name the final day obtained. This slight attentional and memory task did not require neither oral nor muscular activity.

3. Results

We found that aging led to a higher rMT ($58.4\% \pm 2.4$ vs. $45.3\% \pm 1.5$) ($F(1,37)=21.81$; $p<.01$), decreased baselines ($0.72 \text{ mV} \pm 0.12$ vs. $1 \text{ mV} \pm 0.14$) ($F(1,37)=5.41$; $p=.03$), and decreased CSP ($54.7 \text{ ms} \pm 1.4$ vs. $76.1 \text{ ms} \pm 4.0$) ($F(1,31)=38.07$; $p<.01$) (Fig. 1a). Aging also impacted the ICI: older participants showed significantly less inhibition (-0.52 ± 0.08 vs. -0.66 ± 0.06) ($F(1,37)=4.89$; $p=.03$). There were no ICF differences with aging ($0.54 \text{ mV} \pm 0.22$ vs. $0.53 \text{ mV} \pm 0.18$) ($F<1$).

The task was achieved by all participants and no order effect (task-rest vs. rest-task) was observed (Baseline: $F(1,35)=2.4$; $p=.13$, ICI: $F(1,35)<1$, ICF: $F(1,35)=1.8$; $p=.19$). The baselines in the task condition were higher than at rest ($1.29 \text{ mV} \pm 0.19$ vs. $0.98 \text{ mV} \pm 0.13$) ($F(1,37)=11.08$; $p<.01$). No differences were found between both conditions regarding ICI (-0.61 ± 0.04 vs. -0.57 ± 0.06) ($F<1$) and ICF (0.48 ± 0.11 vs. 0.59 ± 0.17) ($F<1$). Finally, a significant interaction was found between aging and task (Fig. 1b) on the ICI only ($F(1,37)=6.8$; $p=.01$). This interaction revealed that the older subjects inhibited significantly less than the younger ones at rest (-0.46 ± 0.09 vs. -0.68 ± 0.06) ($F(1,37)=8.64$; $p=.01$); while when doing the task, this difference was totally abolished (-0.58 ± 0.06 vs. -0.64 ± 0.05) ($F<1$). No differences between the groups could be explained by the younger group's results. Indeed, compared to the resting state condition, they inhibited significantly less in the task condition ($F(1,37)=4.18$; $p=.048$) whereas no differences were found with the older subjects ($F(1,37)=2.71$; $p=.11$). No correlations ($\alpha=0.05$ uncorrected for multiple comparisons) were found between ICI, ICF, rMT, baseline, or CSP.

4. Discussion

Our study investigated the effects of aging and state-dependency using a mental-cognitive task, on cortical excitability.

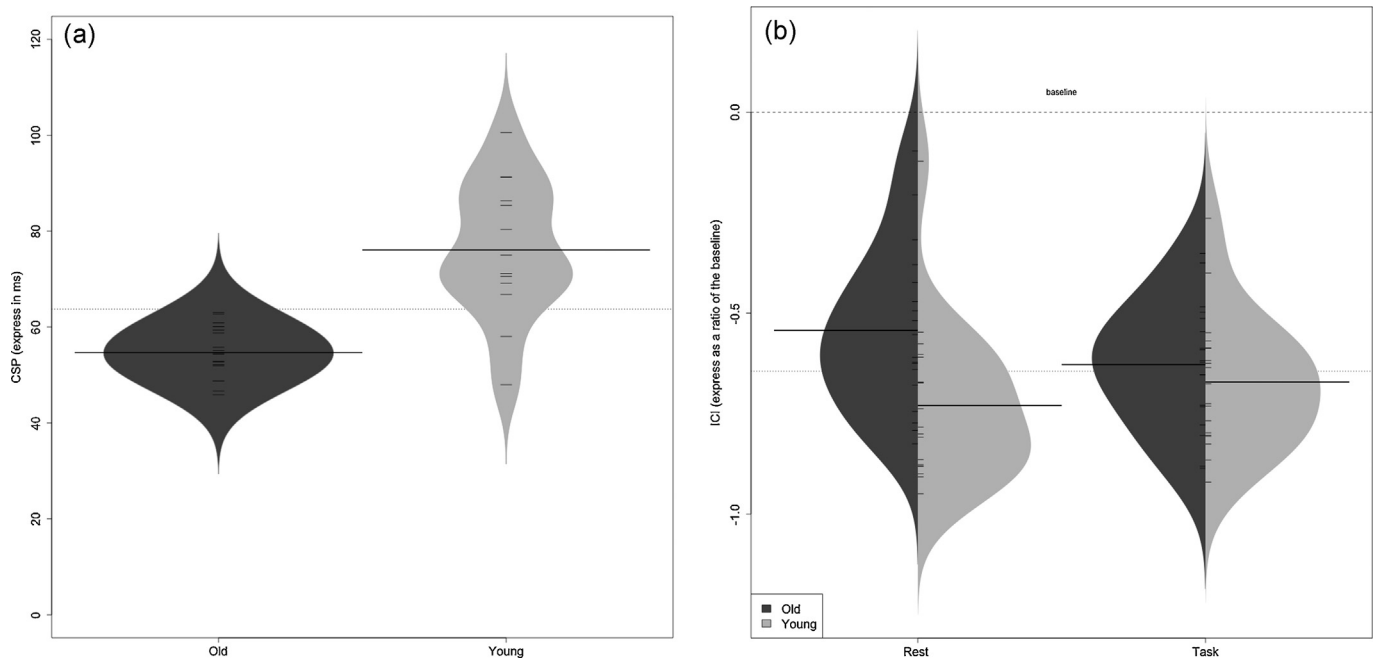


Fig. 1. (a) Mean and individuals duration of CSP expressed in ms, for old (gray) and young subjects (light gray). Small lines represent individual data point and shaded curves the normal density trace (Kamprstra, 2008). (b) Mean and individuals ICI, for old (gray) and young subjects (light gray) at rest and performing the mental-cognitive task. ICI was computed as the difference between the amplitudes of the conditioned and the unconditioned MEP, divided by the amplitude of the unconditioned MEP (see text for details). Small lines represent individual data point and shaded curves the normal density trace (Kamprstra, 2008).

We observed an increase of rMT and a decrease of baseline, CSP and ICI with aging. Part of these results could be due to the variation of physiological parameters associated with normal aging, such as cortical (Bakkour, Morris, Wolk, & Dickerson, 2013) or muscular atrophy (Bonaldo & Sandri, 2013), or skin impedance decrease (Ngawhirunpat et al., 2002). Such influences can however be minimized or discarded, since we found no correlation between rMT, baseline, and CSP. Besides, these factors cannot account for the difference in result patterns for ICI and ICF. The modulation in neurotransmission could be a better explanation. The decrease of CSP and ICI suggests that in agreement with animal models (Schmidt et al., 2010; Yu et al., 2006), GABA_A (ICI) and GABA_B (CSP) neurotransmission is affected by aging. No effect was observed on ICF, neither for the age, nor for the task.

Interestingly, age-related changes in ICI were task-dependent: the mental-cognitive task led to a normalization of ICI between young and old subjects, in line with results found with motor tasks (Kossev et al., 2002; McGinley et al., 2010). Cognitive deterioration could not explain the differences between the young and the old group. No cognitive deficit was found for the old group and all the participants succeeded in performing the task. The non-significant effect of mental task in older participants could rather reflect the less synaptic adaptability with aging (Freitas et al., 2011). The finding that age-related changes in ICI depend on the subject's mental-cognitive state during stimulations fits in well with the general concept of state-dependency in the field of TMS (Dayan et al., 2013). It highlights the need for a better understanding of which types of mental states (cognitive, emotional) modulate cortical excitability and how they interact with aging. This is an intriguing and crucial question for clinical research using cortical excitability as possible as a possible pathology biomarker (Malsert et al., 2013; Radhu et al., 2013) and repeated TMS as a treatment for drug-resistant disorders (Berlim, Van den Eynde, & Daskalakis, 2013).

Acknowledgements

This work was supported by Grenoble-Alpes University, the National Center for Scientific Research (CNRS), Rhône-Alpes Région,

Health and Society Research Association. This work was partly funded by the French program "Investissement d'Avenir" run by the "Agence Nationale pour la Recherche" ; grant "Infrastructure d'avenir en Biologie Santé" - ANR-11-INBS-0006. The authors thank Marcia Bécu and Nicolas Mathieu for their experimental help.

References

- Awiszus, F. (2003). TMS and threshold hunting. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 56, 13–23.
- Bakkour, A., Morris, J. C., Wolk, D. A., & Dickerson, B. C. (2013). The effect of aging and Alzheimer's disease on cerebral cortical anatomy: Specificity and differential relationships with cognition. *NeuroImage*, 76, 332–344.
- Berlim, M. T., Van den Eynde, F., & Daskalakis, Z. J. (2013). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: A meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, 74(2), 122–129.
- Bonaldo, P., & Sandri, M. (2013). Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Disease Models & Mechanisms*, 6(1), 25–39.
- Dayan, E., Censor, N., Buch, E. R., Sandrini, M., & Cohen, L. G. (2013). Noninvasive brain stimulation: From physiology to network dynamics and back. *Nature Neuroscience*, 16(7), 838–844.
- Eisen, A., Entezari-Tahen, N., & Stewart, H. (1996). Cortical projections to spinal motoneurons: Changes with aging and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 46(5), 1396–1404.
- Freitas, C., Perez, J., Knobel, M., Tormos, J. M., Oberman, L., Eldaief, M., et al. (2011). Changes in cortical plasticity across the lifespan. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 3(5), 1–8.
- Gerlach, M., Deckert, J., Double, K., & Koutsisleri, E. (Eds.). (2007). *Neuropsychiatric disorders: An integrative approach*. New York: Springer.
- Guglietti, C. L., Daskalakis, Z. J., Radhu, N., Fitzgerald, P. B., & Ritvo, P. (2013). Meditation-related increases in GABA_B modulated cortical inhibition. *Brain Stimulation*, 6(3), 397–402.
- Harquel, S., Bécu, M., Beynel, L., Chauvin, A., Guyader, N., & Marendaz, M. (2013). CortExTool: A signal processing toolbox for cortical excitability by transcranial magnetic stimulation. In *11th Meeting of the French Neuroscience Society*.
- Kamprstra, P. (2008). Beanplot: A boxplot alternative for visual comparison of distributions. *Journal of Statistical Software*, 28(1), 1–9. Code Snippet 1.
- Kossev, A. R., Schrader, C., Däuper, J., Dengler, R., & Rollnik, J. D. (2002). Increased intracortical inhibition in middle-aged humans; a study using paired-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters*, 333(1), 83–86.
- Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Ferbert, A., et al. (1993). Cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology*, 471, 501–519.
- Malsert, J., Guyader, N., Chauvin, A., Polosan, M., Szekely, D., Bougerol, T., et al. (2013). Saccadic performance and cortical excitability as trait-markers and

- state-markers in rapid cycling bipolar disorder: A two-case follow-up study. *Frontiers in Psychiatry*, 3(112), 1–9.
- McGinley, M., Hoffman, R. L., Russ, D. W., Thomas, J. S., & Clark, B. C. (2010). Older adults exhibit more intracortical inhibition and less intracortical facilitation than young adults. *Experimental Gerontology*, 45(9), 671–678.
- Ngawhirunpat, T., Hatanaka, T., Katayama, K., Yoshikawa, H., Kawakami, J., & Adachi, I. (2002). Changes in electrophysiological properties of rat skin with age. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 25(9), 1192–1196.
- Oliviero, A., Profice, P., Tonalì, P. A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., et al. (2006). Effects of aging on motor cortex excitability. *Neuroscience Research*, 55(1), 74–77.
- Peinemann, A., Lehner, C., Conrad, B., & Siebner, H. R. (2001). Age-related decrease in paired-pulse intracortical inhibition in the human primary motor cortex. *Neuroscience Letters*, 313(1), 33–36.
- Peurala, S. H., Müller-Dahlhaus, J. F., Arai, N., & Ziemann, U. (2008). Interference of short-interval intracortical inhibition (SICI) and short-interval intracortical facilitation (SICF). *Clinical Neurophysiology*, 119(10), 2291–2297.
- Radhu, N., De Jesus, D. R., Ravindran, L. N., Zanjani, A., Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2013). A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clinical Neurophysiology*, 124(7), 1309–1320.
- Sale, M. V., & Semmler, J. G. (2005). Age-related differences in corticospinal control during functional isometric contractions in left and right hands. *Journal of Applied Physiology*, 99(4), 1483–1493.
- Schmidt, S., Redecker, C., Bruehl, C., & Witte, O. W. (2010). Age-related decline of functional inhibition in rat cortex. *Neurobiology of Aging*, 31(3), 504–511.
- Silvanto, J., & Pascual-Leone, A. (2008). State-dependency of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topography*, 21(1), 1–10.
- Smith, A. E., Ridding, M. C., Higgins, R. D., Wittert, G. A., & Pitcher, J. B. (2009). Age-related changes in short-latency motor cortex inhibition. *Experimental Brain Research*, 198(4), 489–500.
- Takemi, M., Masakado, Y., Liu, M., & Ushiba, J. (2013). Event related desynchronisation effect of intracortical inhibition in human primary motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 110(5), 1158–1166.
- Talelli, P., Waddingham, W., Ewas, A., Rothwell, J. C., & Ward, N. S. (2008). The effect of age on task-related modulation on interhemispheric balance. *Experimental Brain Research*, 186(1), 59–66.
- Wassermann, E. M. (2002). Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clinical Neurophysiology*, 113(7), 1165–1171.
- Wassermann, E. M., Eipstein, C., Ziemann, U., Walsh, V., Paus, T., & Lisanby, S. (Eds.). (2008). *The Oxford handbook of transcranial stimulation*. New York: Oxford University Press.
- Yu, Z. Y., Wang, W., Fritschy, J. M., Witte, O. W., & Redecker, C. (2006). Changes in neocortical and hippocampal GABA_A receptor subunit distribution during brain maturation and aging. *Brain Research*, 1099(1), 73–81.
- Zimmerman, M., & Hummel, F. C. (2010). Non-invasive brain stimulation: Enhancing motor and cognitive functions in healthy old subjects. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2(149), 1–12.

Nos données et celles de la littérature rappellent, si besoin était, qu'il est crucial pour les recherches fondamentales ou cliniques utilisant l'excitabilité corticale comme possible biomarqueur de la pathologie ou utilisant la rTMS comme thérapeutique alternative non médicamenteuse de prendre en compte les facteurs d'« état » liés à l'âge et à la cognition. Abordons maintenant les variables liées à la sphère émotionnelle. Nous avons pu observer, dans notre pratique, que pendant les stimulations TMS d'excitabilité (ou rTMS de cure) certains patients étaient en vigilance (état de conscience) amoindrie (parfois proches de l'endormissement), d'autres ruminaient (avec des pensées fréquemment de tristesse) allant parfois jusqu'aux pleurs. Quel est l'impact de ce registre d'attitudes, particulièrement celles liées aux émotions, sur les mesures TMS ? Ce questionnement est l'objet de la partie suivante.

V.2. State Dependency : Modifications de l'état émotionnel

Nous avons vu que l'effet de la TMS dépend fondamentalement de l'état du système perceptivo-cognitif (au sens large du terme) au moment de la stimulation. Du fait du lien intime phylogénétique entre perception-action et émotion, il est fort probable que le vécu / ressenti émotionnel du sujet au moment 't' de la stimulation TMS modifie également l'action de cette dernière. Cette problématique est importante en soi au niveau fondamental, mais elle l'est encore plus au niveau clinique lors des cures rTMS et probablement plus particulièrement dans les cas de traitement rTMS des troubles de l'humeur. Les cures durent en moyenne dix minutes. A quoi « pensent » les patients pendant les stimulations, comment le contenu de ces pensées ou plus génériquement l'état émotionnel de l'instant présent est-il susceptible de modifier les effets de la cure ? Ces questions cruciales ont jusqu'à présent été peu traitées. A notre connaissance, seule une quinzaine de recherches sur l'état émotionnel ont été menées, basées uniquement sur les effets de la TMS sur le cortex moteur de sujets sains, via deux types d'approche : (i) des approches directes dans lesquelles les sujets doivent volontairement activer un état émotionnel particulier pendant les stimulations, en se remémorant des événements de leur vie évoquant des émotions spécifiques comme la joie, la tristesse ou encore l'anxiété (II.1. Etat émotionnel à l'instant 't') ; (ii) des approches plus indirectes dans lequel l'effet de la TMS est corrélé avec des aspects de la personnalité en lien avec la sphère émotionnelle comme le niveau de détresse, de psychopathie, etc. (II.2. Caractéristiques intrinsèques : les traits de personnalité). Nous verrons que dans leur ensemble, les études concluent à un effet de l'émotion sur les mesures de TMS mais sans ne

jamais tester si l'émotion manipulée a réellement été induite. Cette absence de contrôle est susceptible d'introduire un biais dans l'analyse des résultats, certains sujets pouvant être très, peu, ou non-induits, ou avoir un effet d'induction inapproprié (ne correspondant pas à l'émotion ciblée). L'intensité de l'induction émotionnelle peut être testée en demandant directement au sujet son ressenti ou en se basant sur des réponses du système nerveux autonome. Dans une expérience en cours, afin de contrôler le biais méthodologique précédant, l'effet de l'émotion induite (joie ou tristesse) a été testé en prenant en compte une mesure neurophysiologique (la fréquence cardiaque), une mesure psychologique (l'auto-évaluation du ressenti émotionnel par des questionnaires) et la personnalité des sujets. (II.3. Etat émotionnel : intensité de l'émotion induite et personnalité).

V.2.1. Etat émotionnel à l'instant 't'

La première recherche sur l'interaction Emotion-Excitabilité corticale a été publiée en 1997 par Tormos et collaborateurs. L'émotion est manipulée on-line, i.e. pendant une TMS single-pulse TMS au niveau du cortex moteur (gauche *vs* droit), en demandant aux sujets soit de penser à une période où ils se sentaient particulièrement déprimés, soit de penser à une période où ils se sentaient particulièrement joyeux, avec une condition contrôle dans laquelle les sujets devaient compter de trois en trois à partir d'un chiffre donné. Les PEM sont analysés, ainsi que le réflexe H afin de tester l'origine corticale ou cortico-spinale des éventuelles modifications. L'analyse des résultats est centrée sur l'interaction émotion-hémisphère car différentes études suggèrent une latéralisation des émotions : par exemple des études en IRMf de patients dépressifs mettent en évidence un hypométabolisme du préfrontal gauche (Baxter et al., 1989). Les études lésionnelles montrent également que des patients avec lésions ischémiques de l'hémisphère gauche reportent davantage d'épisodes dépressifs que les patients présentant des lésions de l'hémisphère droit (Starkstein & Robinson, 1991).

Les résultats de Tormos et al. (1997) corroborent l'hypothèse de latéralisation hémisphérique de l'émotion. En effet, les PEM issus de la TMS appliquée sur le cortex M1 gauche étaient plus amples pendant les pensées tristes que pendant les pensées joyeuses et, symétriquement, les PEM issus de la TMS sur M1 droit étaient plus amples lors des pensées joyeuses *vs*. tristes (Figure 34). Aucune différence interhémisphérique n'a été observée pour la tâche de comptage. L'amplitude des réponses du réflexe H ne variait pas en fonction des émotions, suggérant une origine corticale des effets de l'émotion sur les PEM.

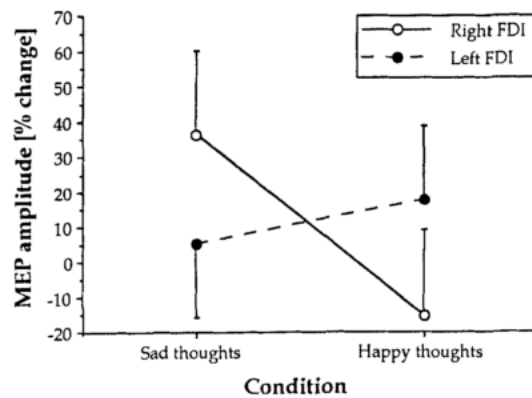


Figure 34 : Modifications de l'amplitude des PEM en fonction de l'émotion induite tristesse (gauche) ou joie (droite) et de l'hémisphère stimulé gauche (blanc) et droit (noir). Reproduit d'après Tormos et al. (1997) .

Ce résultat princeps montre que l'état émotionnel induit (ressenti de tristesse vs de joie) au moment des stimulations TMS modifie l'effet de ces dernières. La manipulation de l'état émotionnel a été répliquée avec une émotion d'anxiété, en ajoutant une comparaison avec une tâche d'imagination de mouvement afin de tester le lien entre préparation à l'action et émotion. Ainsi, Oathes, Bruce et Nitschke (2008) ont comparé l'effet de l'induction d'anxiété à l'effet de trois autres situations expérimentales : tâche arithmétique, imagination de mouvement, et repos. Pour la tâche émotionnelle d'anxiété, les participants devaient penser à un sujet préoccupant de leur vie actuelle (finance, relation sentimentale, santé, travail...). Pour la condition d'imagerie mentale, ils devaient imaginer un mouvement (appuyer sur un capteur avec l'index). Pour la tâche d'arithmétique, ils devaient compter à rebours de 7 en 7. Il ressort que l'induction d'anxiété et l'imagerie mentale de mouvement généraient toutes deux une augmentation similaire de l'amplitude des PEM par rapport aux conditions tâche arithmétique et repos. Pour les auteurs, l'absence de différence entre imagerie et anxiété serait due à un phénomène de préparation à l'action lors du ressenti d'anxiété, identique à celui produit par l'imagination de mouvement. Ce résultat conforte et généralise l'idée que le ressenti émotionnel modifie les effets de la stimulation TMS.

Dans les expériences citées, les émotions ressenties étaient induites pendant les stimulations en demandant aux sujets de générer eux-mêmes les émotions en pensant à leur vécu. Il existe cependant d'autres méthodes pour induire des émotions, telles que la présentation d'images ou de musiques issues de base de données validées. Dans les études utilisant cette méthode d'induction on note une grande variabilité méthodologique que ce soit sur les émotions

manipulées, le type de présentation utilisé, l'hémisphère stimulé et l'absence de condition contrôle pour certaines des études. Nous avons résumé les résultats principaux de ces études dans la Box 5.

Box 5 : Résumé des effets de l'émotion sur les PEM				
Auteurs	Emotion manipulée	Type de présentation	Hémisphère stimulé	Résultats sur les PEM
Oliveri et al. (2003)	Déplaisante neutre	Images	gauche	Aucun effet de la valence
Hajcak et al. (2007)	Plaisante, déplaisante, neutre	Images (IAPS)	gauche	Augmentation pour les images plaisantes et déplaisantes par rapport à neutre
Baumgartner, Willi, et Jäncke (2007)	Peur, joie, tristesse	Images (IAPS) musique classique, ou présentation bimodale	gauche	Aucun effet de la valence
Schutter, Hofman et Van Honk (2008)	Peur, joie, neutre	Visages (Ekman & Friesen)	gauche	Augmentation pour la peur
Coombes et al. (2009)	Plaisante, déplaisante, neutre	Images (IAPS)	gauche et droit	Augmentation pour les images déplaisantes.
Coelho, Lipp, Marinovic, Wallis et Riek (2010)	Plaisante, déplaisante, neutre	Images (IAPS)	droit	Augmentation pour les images déplaisantes
Baumert, Sinclair, MacLeod et Hammond (2011)	Positive, négative, neutre	Lecture de scénario	gauche	Augmentation pour l'émotion négative.
Giovannelli et al. (2013)	Joie, tristesse, peur, dégoût, neutre	Musique	gauche	Augmentation pour l'émotion de peur
Komeilipoor, Pizzolato, Daffertshofer et Cesari (2013)	Plaisante, déplaisante et neutre	Sons (IADS)	gauche et droit	Augmentation pour l'émotion déplaisante pour l'hémisphère gauche Augmentation pour l'émotion plaisante pour l'hémisphère droit.

Les recherches que nous allons à présent évoquer n'induisent pas directement d'émotion. Elles portent sur les caractéristiques émotionnelles de personnalité des sujets et corrélient ces caractéristiques aux amplitudes des PEM générés par la TMS.

V.2.2. Caractéristiques intrinsèques : les traits de personnalité

Ces recherches se basent sur les travaux d'Avenanti, Buetti, Galati et Aglioti (2005). Les stimulations TMS du cortex moteur étaient appliquées alors que les participants visualisaient des extraits de films dans lesquels une aiguille ou un coton-tige était appliqué sur la main d'acteurs ou sur une tomate. Les résultats mettent en évidence une diminution de l'amplitude des PEM uniquement quand l'aiguille touchait la main, et cette diminution est corrélée avec les scores d'empathie à la douleur de l'autre. Selon les auteurs, l'empathie avec l'acteur serait responsable de cette diminution, comme si les sujets intériorisaient (via l'activation de système de neurones miroirs) la douleur de l'acteur et tentait de se détendre pour réduire la sensation.

L'étude a été répliquée par Fecteau, Pascual-Leone, & Théoret (2008) (les mêmes extraits de films étaient présentés, à la tomate était substituée une pomme (Figure 35)) en prenant en compte, en plus, les traits de personnalité de « psychopathie » des individus évalués via le questionnaire « psychopathy personality inventory ».



Figure 35 : Représentation des mini clips présentés aux sujets. Reproduit d'après Fecteau et al. (2008).

Les résultats corroborent ceux d'Avenanti et al. (2005) en montrant une diminution de l'amplitude des PEM uniquement dans la condition où l'aiguille entrait dans la peau. L'étude montre par ailleurs que cette diminution était modulée par les traits de personnalité : plus les traits d'insensibilité et de dureté étaient marqués, plus l'amplitude des PEM était réduite. Des résultats similaires ont été retrouvés par Avenanti, Minio-Paluello, Bufalari et Aglioti (2009), la corrélation portant sur le niveau d'empathie et d'aversion. Enfin, le « taux de névrosisme »

a également été étudié (Wassermann, Greenberg, Nguyen, & Murphy, 2001). Tous ces résultats généralisent la sensibilité (dépendance) des effets de la TMS (excitabilité corticale) aux caractéristiques de personnalité.

En logique avec l'idée que l'excitabilité corticale par TMS puisse être entendue comme un marqueur de certains troubles psychiatriques, les études précédentes montrent que l'état émotionnel manipulé à l'instant 't' de la stimulation ainsi que certains traits de personnalité non pathologiques peuvent aussi la modifier. Cependant, un manque de contrôle méthodologique pourrait biaiser la validité théorique de ces résultats : l'émotion induite était manipulée sans que soit testé le niveau d'induction émotionnelle. Il s'avère alors difficile de savoir si les résultats observés reposaient réellement sur l'émotion manipulée ou s'ils provenaient de variables autres (par exemple un ressenti émotionnel différent de celui ciblé expérimentalement). Pour lever ce biais, nous réalisons actuellement une étude sur les impacts d'inductions émotionnelles de joie et de tristesse sur les mesures d'excitabilité corticale, en étudiant les effets de l'induction émotionnelle à l'aide d'une évaluation comportementale par des questionnaires (Positive and Negative Affect Schedule, et Emotional Self Rating) et d'une évaluation d'une mesure physiologique (la fréquence cardiaque). Nous avons également tenu compte des traits de personnalité des sujets (l'anxiété avec le State-Trait Anxiety Inventory, les caractéristiques dépressives avec le Beck Depression Inventory). Présentons maintenant les premiers résultats de cette étude.

V.2.3. Etude 2 : « InducEmo »

Buts de l'étude

Cette étude vise à étudier comment une émotion de joie ou de tristesse peut influencer les mesures d'excitabilité corticale, en testant l'efficacité du protocole d'induction émotionnelle, via des mesures comportementales et physiologiques, et en prenant en compte les caractéristiques de personnalité des participants.

Méthode

Participants

Selon un test de puissance, réalisé à partir des mesures d'excitabilité corticale du State-Dependency cognitif, cette étude nécessite une population minimale de 25 participants pour avoir une puissance statistique suffisante permettant d'observer des effets significatifs. Comme déjà précisé, l'étude est actuellement toujours en cours, et nous présenterons ici uniquement les résultats préliminaires portant sur dix-huit sujets (six hommes, douze femmes) âgés de 19 à 30 ans (22.6 ± 3.3 ans). Les participants ne présentent pas de pathologie psychiatrique ou neurologique patente, ni de contre-indication à la TMS (annexe 1). L'intérêt scientifique, les modalités pratiques ainsi que les aspects éthiques de l'étude ont été validés par le CPP SUD EST V le 09/05/2012 et par l'ANSM le 21/03/2012 (ID RCB : 2012-A00316-37). Les sujets recevaient une rémunération de 60 euros.

Les participants étaient sélectionnés en fonction de leur score au « Trait Emotional Intelligence Questionnaire (TEIQue, annexe 5) de Petrides et Furnham (2003), validé en français par Mikolajczak, Luminet, Leroy, et Roy (2007). La version courte utilisée dans cette étude comprend trente items, cotés de 1 à 7, et mesure de « l'intelligence émotionnelle ». Selon les auteurs, plus le score à la TEIQue est élevé, plus les individus seraient sensibles à l'induction émotionnelle. Dans le but de recruter un maximum de sujets ressentant réellement l'émotion induite, nous avons dans un premier temps fait passer le TEIQue à 112 sujets, et avons ensuite choisi de ne retenir que les sujets ayant les 25 % des scores les plus haut à cette échelle, soit un score supérieur ou égal à 150. Comme dit précédemment, nous nous sommes également intéressés aux traits de personnalité liés à la sphère émotionnelle. Pour cela, avant l'expérience proprement dite, en plus de l'échelle TEIQue, les participants complétaient l'échelle BDI (Beck Depression Inventory, évaluant les aspects dépressifs de la personnalité, et l'échelle STAI (State-Trait Anxiety Inventory), évaluant les caractéristiques anxieuses. Notons que seule la partie liée aux caractéristiques « traits » de la personnalité a été complétée par les sujets.

Procédure

L'expérience se déroulait sur deux semaines. Lors de la première séance, deux inductions émotionnelles étaient réalisées. L'induction neutre était toujours réalisée en premier, suivie d'une induction émotionnelle (triste ou joie). Lors de la seconde séance, l'induction émotionnelle non effectuée à la première séance était réalisée. Les séances débutaient par la détermination du hot spot du muscle ciblé par la stimulation (premier interosseux dorsal), et

par l'évaluation du seuil moteur au repos (cf. annexe 3). Le protocole d'induction émotionnelle était ensuite réalisé, suivi par l'évaluation comportementale et physiologique de l'induction émotionnelle, puis par les mesures d'excitabilité corticale.

Protocole d'induction émotionnelle

Pour induire les émotions (joyeuse, triste, ou neutre), plusieurs procédures sont classiquement utilisées tels le récit autobiographique, l'écoute de musique, le visionnage d'extraits de films, la présentation de visages ou d'images émotionnelles, etc. Nous avons choisi d'ajouter deux méthodes d'induction : celle du **récit autobiographique** et celle du visionnage **d'extrait de films** (Westermann, Stahl, & Hesse, 1996, pour revue sur l'efficacité à priori des différentes méthodes d'induction).

Pour les récits autobiographiques, nous avons utilisé la méthode décrite par Mills & D'Mello (2014). Les participants devaient décrire le souvenir le plus joyeux (ou le plus triste) de leur vie de façon suffisamment précise afin d'induire une émotion similaire chez un potentiel lecteur. Pour le récit autobiographique induisant une émotion neutre, il était demandé aux participants de décrire le déroulement d'une journée habituelle (Balas, Sweklej, Pochwatko, & Godlewska, 2012). Il n'y avait pas de temps imparti pour la rédaction du récit et le sujet était informé que son récit ne serait pas lu. Après le récit, les participants visualisaient des extraits de films issus de la base de données FilmStim (Schaefer, Nils, Sanchez, & Philippot, 2010). Parmi les extraits proposés dans cette base, nous avons choisi quatre extraits, deux induisant une émotion joyeuse (*Le diner de cons* ; *Quand Harry rencontre Sally*) et deux induisant de la tristesse (*La liste de Schindler* ; *La dernière marche*). La séquence diffusée pour chacune des émotions était contrebalancée entre les sujets. La base de données propose également quatre films neutres. Compte tenu du fait que leur durée était beaucoup plus courte que les extraits à valence émotionnelle, nous avons choisi de compiler ces quatre extraits afin d'avoir une durée relativement équivalente entre les différents extraits. Il était demandé aux sujets de focaliser leur attention sur les films (cf. Westermann et al., 1996 pour revue sur les consignes données pendant les films).

Evaluation de l'induction émotionnelle

L'évaluation de l'efficacité des inductions émotionnelles s'effectue généralement à l'aide de questionnaire auto-évaluatifs. Cependant de nombreuses études s'accordent sur le fait que les réponses à ces questionnaires sont fortement soumises à des biais de demande. Il est donc conseillé d'utiliser des mesures physiologiques, objectives, pas ou peu sensibles aux effets liés aux biais de demande. Nous avons donc retenu deux procédures d'évaluation différentes : une comportementale et une neurophysiologique.

- Evaluation comportementale des effets de l'induction

Nous avons utilisé deux échelles d'auto-évaluation : la PANAS (Positive and Negative Affect Schedule, annexe 6) et l'ESR (Emotional Self Rating, annexe 7). La PANAS de Watson, Clark, et Tellegen (1988) est composée d'une liste de vingt items relatifs à des affects positifs (e.g. enthousiaste, fier, intéressé) et à des affects négatifs (e.g. angoissé, craintif, irritable). Le sujet doit indiquer sur des échelles en cinq points son ressenti à l'instant t pour chacun des items. L'ESR (Emotional Self Reading) mise au point par Schneider, Gur, Gur, et Muenz (1994) consiste également à une évaluation du ressenti sur six dimensions : la colère, le dégoût, la peur, la joie, la tristesse, et la surprise. Les deux échelles étaient complétées (i) avant la procédure d'induction, (ii) juste après celle-ci, et (iii) après les mesures d'excitabilité corticale. Les effets de l'induction émotionnelle sur la PANAS ont été évalués en calculant un score d'induction émotionnel selon la formule suivante :

$$\text{Score PANAS} = (\text{PA}_{\text{avant}} - \text{NA}_{\text{avant}}) - (\text{PA}_{\text{après}} - \text{NA}_{\text{après}}),$$

avec PA, les items représentant les affects positifs, NA les items des affects négatifs et avant et après représentant les moments de cotation de la PANAS avant et après les protocoles d'induction émotionnelle. Selon cette formule, si l'émotion de joie est effectivement induite, le score PANAS sera négatif ; et si l'émotion de tristesse est induite, ce score sera négatif. Un score de 0 indique que l'émotion manipulée n'a pas été induite. Pour l'ESR, nous soustrairons simplement le score de chacun des six items après le protocole d'induction à celui obtenu avant l'induction.

- Evaluation physiologique des effets de l'induction

Une méta-analyse récente recensant 134 études (Kreibig, 2010) s'intéressant aux effets de l'émotion sur les réponses du système nerveux autonome montre que l'émotion de joie

induirait une augmentation de la fréquence cardiaque, de l'activité électrodermale et de la fréquence respiratoire. Pour l'émotion de tristesse, les réponses physiologiques dépendraient de la réponse comportementale. Les études reportent par exemple que lorsque les sujets pleurent après une induction émotionnelle de tristesse, les réponses du système nerveux autonome se manifestent par une augmentation de la fréquence cardiaque et de la réponse électrodermale sont observées. A l'inverse, ces paramètres diminueraient pour les sujets ne pleurant pas. Dans notre recherche nous avons mesuré la fréquence cardiaque au moyen de capteurs placés sur l'index des participants. Cette mesure n'a pu être réalisée de façon continue tout au long de l'expérience car les participants reportaient souvent une sensation douloureuse ainsi qu'une gêne pour la rédaction des récits. Nous avons donc effectué deux minutes d'enregistrement à trois temps différents : avant l'induction, après l'induction et à la fin des mesures d'excitabilité corticale.

Mesures d'excitabilité corticale

Nous avons effectué des mesures de baseline (10 stimulations à 120 % du seuil moteur au repos), de CSP (10 stimulations à 120 % du seuil moteur au repos réalisées pendant que le sujet exerce une contraction de sa pince pouce/index à 50 % de sa force maximale). La nouveauté dans cette expérience par rapport à nos expériences précédentes consistait en la réalisation de **courbes de recrutement** pour les mesures de SICI et d'ICF. Pour cela, nous avons fait varier les intensités de stimulation du stimulus conditionnant (SC) ainsi que les intervalles de temps (ISI) entre le stimulus conditionnant et le stimulus test (ST). Plus précisément, les intensités de stimulation pour le SC étaient de 60, 70, 80 et 90 % du seuil moteur au repos ; l'intensité de stimulation du ST était fixée à 120 % de ce seuil. Les ISI étaient de 1, 2.5 et 12 ms. Les deux premiers ISI générant un SICI (le premier serait lié à la période réfractaire des neurones, le deuxième serait lié à la mise en jeu de la neurotransmission GABAergique). L'ISI de 12 ms génère un ICF, par la mise en jeu de la neurotransmission glutamatergique (cf. chapitre excitabilité corticale). Dix stimulations étaient réalisées pour chaque ISI et pour chaque intensité de stimulation, ce qui fait un total de 120 stimulations pour l'évaluation du SICI et de l'ICF. Nous avons choisi d'aléatoriser l'ordre des stimulations. Chaque stimulation était séparée de la suivante par un minimum de quatre secondes, la durée totale du protocole était donc de huit minutes.

Hypothèse

Nous nous attendons tout d'abord à observer sur la PANAS des scores négatifs pour l'induction de joie, et positifs pour l'induction de tristesse, différant des scores pour la condition d'émotion neutre, qui devraient être proches de zéro. Nous attendons également sur l'Emotion Self Rating (ESR) une augmentation des scores de joie pour l'induction de joie par rapport aux inductions neutre et de tristesse ; et une augmentation des scores de tristesse pour l'induction de tristesse par rapport aux inductions neutre et joie. Pour la mesure neurophysiologique, nous attendons une diminution de la fréquence cardiaque pour les inductions de tristesse et, à l'inverse, une augmentation pour les inductions de joie, par rapport à la condition neutre. Pour les mesures d'excitabilité corticale, comme nous l'avons vu dans la revue de question relative aux effets de l'émotion sur les PEM, est attendue une augmentation de la baseline après l'induction de tristesse. Pour les mesures de SICI et d'ICF nos hypothèses sont exploratoires compte tenu du fait qu'aucune étude, à notre connaissance, n'a testé l'influence d'une induction émotionnelle sur ces mesures. Si l'on considère qu'une induction émotionnelle de tristesse et de joie peut mimer – quoique dans une moindre mesure – les différentes phases thymiques du trouble bipolaire, on peut s'attendre à ce que l'induction émotionnelle de tristesse et de joie provoque un déficit d'inhibition sur le SICI et la CSP par rapport à la condition neutre.

Résultats préliminaires

Sur les dix-huit participants inclus, cinq ont été exclus de l'analyse car présentant des données aberrantes (s'écartant de plus de deux écarts type de la moyenne) pour toutes les mesures. L'analyse porte donc sur treize participants.

Effet de l'induction émotionnelle sur la PANAS

Une ANOVA à mesures répétées a été réalisée sur les scores obtenus à la PANAS en prenant en compte le facteur « émotion manipulée » à trois modalités (joie, tristesse et neutre). L'analyse révèle un effet principal de l'émotion ($F(2,24) = 4.4$; $p < .05$). L'analyse des contrastes met en évidence une différence significative entre l'émotion de joie (-1.23 ± 2.24) et l'émotion de tristesse (3 ± 2.88) ($F(1,12) = 116.4$; $p < .01$) ; et une différence tendancielle entre l'émotion de tristesse et l'émotion neutre ($F(1,12) = 4.18$; $p = .06$) (Figure 36).

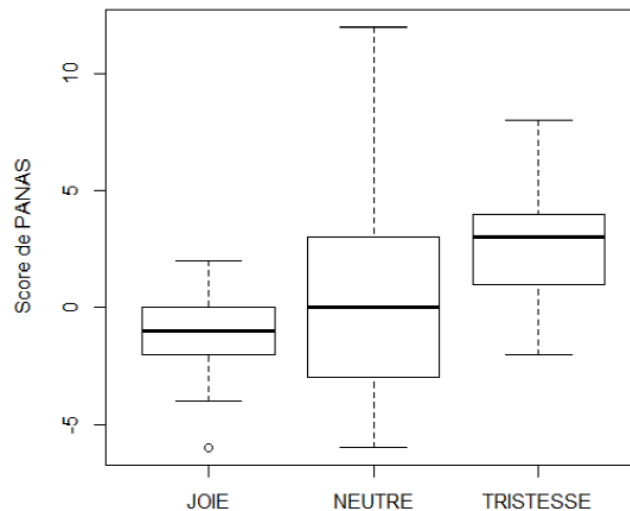


Figure 36 : Représentation des scores PANAS avec des boîtes à moustaches en fonction de l'émotion induite (joie, tristesse et neutre).

Effet de l'induction émotionnelle sur les mesures d'excitabilité corticale :

Pour analyser les effets des différentes inductions émotionnelles sur les mesures d'excitabilité corticale, nous avons réalisé une ANOVA avec le Score PANAS comme variable continue et l'émotion manipulée à trois modalités (joie, tristesse, neutre). Les analyses réalisées ne montrent pas d'interaction entre le Score PANAS et l'émotion manipulée ($F(2,24) < 1$), que ce soit sur la baseline ou sur la CSP ($F(2,24) < 1$).

Concernant les mesures de SICI et d'ICF, les résultats préliminaires portent pour le moment sur l'intensité du stimulus conditionnant de 80 % du seuil moteur au repos. Les analyses ne révèlent pas d'interaction entre le Score PANAS et l'émotion manipulée, pour les mesures réalisées avec un ISI de 1 ms et de 12 ms ($F(2,12) < 1$ pour les deux variables). A l'inverse pour la mesure de SICI réalisée avec un ISI de 2.5 ms, nous trouvons une interaction tendancielle entre le Score PANAS et l'émotion manipulée ($F(2,12) = 2.54$; $p = .09$). L'analyse des contrastes met en évidence une différence significative entre les émotions de joie et de tristesse ($F(1,12) = 6.56$; $p < .05$). Pour comprendre comment variaient les SICI avec chacune des émotions, nous avons réalisé des corrélations entre le Score PANAS pour chacune des émotions et l'amplitude des SICI (Figure 37 et 38). Les résultats ne montrent aucune corrélation pour l'émotion de tristesse entre score PANAS et SICI ($r = 0.01$; $p = .97$) (Figure 37). A l'inverse, nous observons une corrélation négative, bien que non significative, entre le score PANAS et le SICI pour l'émotion de joie ($r = -0.41$; $p = .16$) (Figure 38). Pour

mieux comprendre cette corrélation, rappelons que si le sujet ressent de la joie, son Score PANAS sera négatif. De fait, plus le Score PANAS est faible, meilleure est l'induction émotionnelle de joie. Pour les amplitudes de SICI, plus le score se rapproche de zéro, c'est-à-dire de la baseline, moins bonne est l'inhibition. Cette corrélation négative montre donc que plus le sujet ressent une émotion de joie, moins bonne est son inhibition.

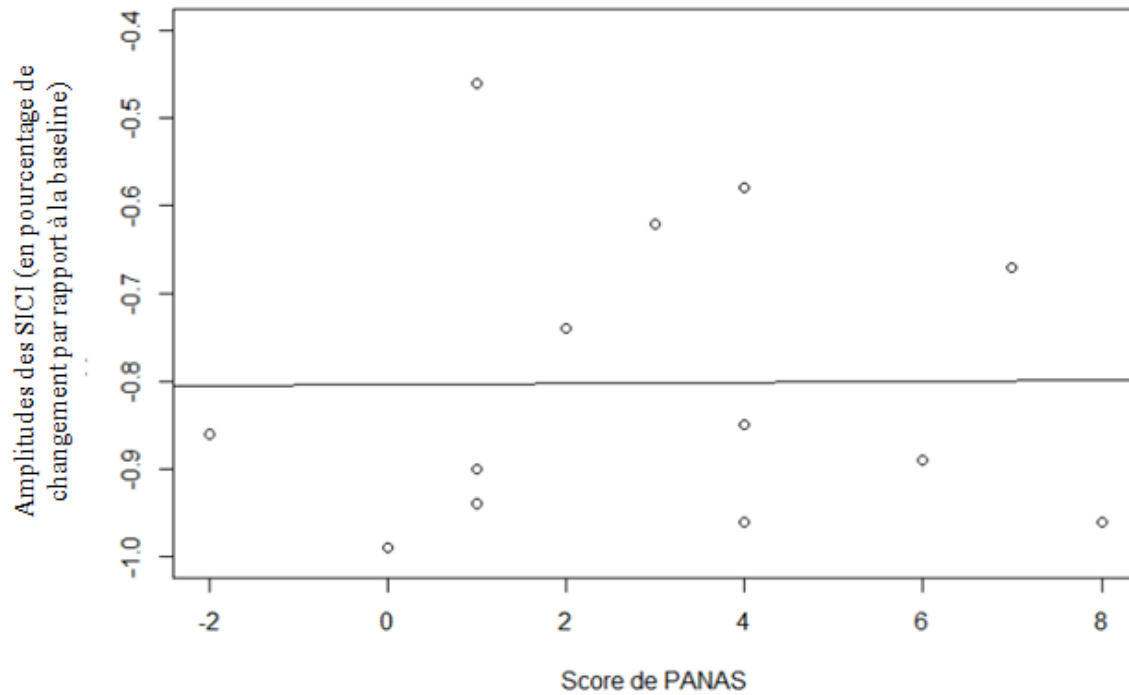


Figure 37 : Corrélation entre les scores PANAS et les amplitudes des SICI exprimées en pourcentage de changement par rapport à la baseline en fonction du Score PANAS obtenus pour l'émotion de tristesse ($r = 0.01$; $p = .97$).

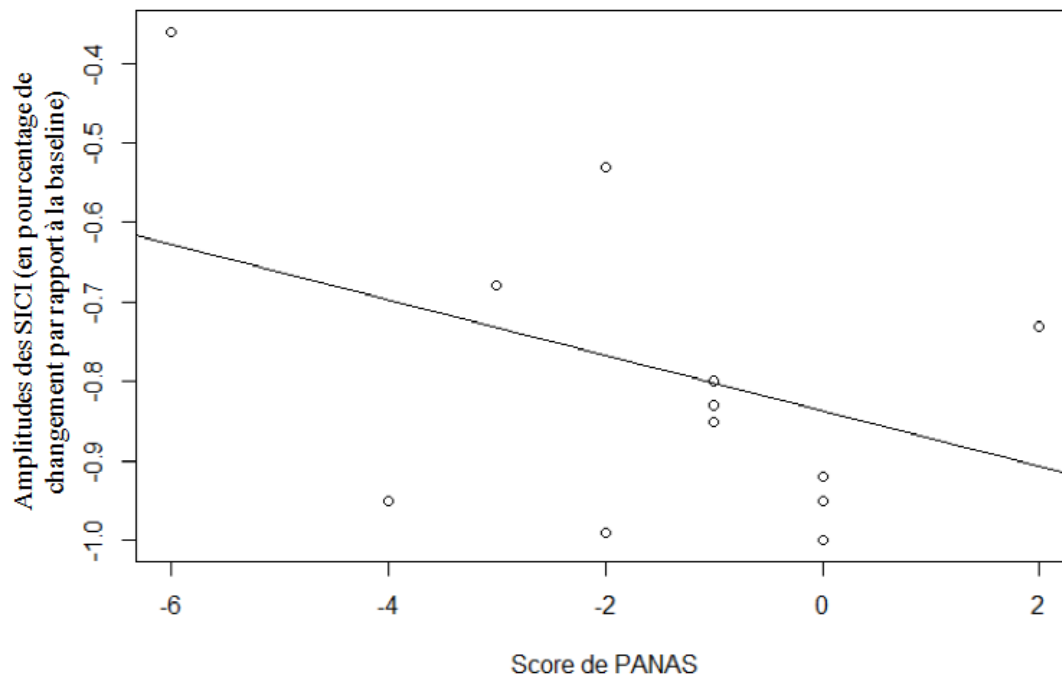


Figure 38 : Corrélation entre les scores PANAS et les amplitudes des SICI exprimées en pourcentage de changement par rapport à la baseline en fonction du Score PANAS obtenus pour l'émotion de joie ($r = -0.41$; $p = .16$).

Discussion

L'objectif de cette étude est de tester comment une émotion de tristesse ou de joie pouvait influencer les mesures d'excitabilité corticale. Pour ce faire nous avons couplé deux protocoles d'induction émotionnelle, le récit autobiographique et le visionnage d'extraits de films. Afin de s'assurer que l'émotion manipulée était réellement induite, nous avons demandé aux participants de compléter l'échelle PANAS. L'analyse des résultats à cette échelle montre que le ressenti des sujets diffère entre les conditions de joie et de tristesse, suggérant que les sujets sont dans deux état émotionnels distincts. Par rapport à la condition neutre, nous avons observé une différence tendancielle avec l'émotion de tristesse, mais pas avec l'émotion de joie. Cela peut s'expliquer par une plus grande variabilité des scores PANAS pour l'émotion neutre que pour les deux autres émotions. Il semble donc que notre protocole d'induction ait bien modifié l'état émotionnel des sujets. Compte tenu des fort biais de demande susceptibles d'influencer les réponses à cette échelle, nous avons recueilli une réponse physiologique plus objective, la fréquence cardiaque. Mais par manque de temps nous n'avons pas eu le temps d'analyser les données, les résultats seront présentés lors de la soutenance : si, comme le reflètent les score à l'échelle PANAS, l'émotion a bien été induite,

nous attendons une diminution de la fréquence cardiaque après les inductions de tristesse vs. une augmentation après les inductions de joie. Concernant l'influence des émotions sur les mesures d'excitabilité corticale, nos résultats préliminaires semblent mettre en évidence une altération de l'inhibition lors d'un ressenti de joie. Selon la théorie de latéralisation des émotions, l'hémisphère gauche serait plutôt spécialisé dans le traitement des émotions positives, alors que l'hémisphère droit serait plutôt spécialisé dans le traitement des émotions négatives (Canli, Desmond, Zhao, Glover, & Gabrieli, 1998). Dans cette étude, seule l'excitabilité de l'hémisphère gauche était mesurée, il est possible que l'induction émotionnelle de joie ait modifié l'activité de cet hémisphère, expliquant alors que nous ne trouvions un résultat que pour l'émotion de joie. Si l'on considère que les inductions émotionnelles de joie et de tristesse peuvent modéliser, dans une bien moindre mesure, les phases dépressives et maniaques du troubles bipolaire, notre résultat est cohérent avec l'étude de Malsert et collaborateurs (2013) dans laquelle les patients en phase maniaque présentaient un déficit d'inhibition pour l'hémisphère gauche.

Pour conclure sur l'influence des émotions sur les mesures d'excitabilité corticale, nous poursuivrons cette étude en ajoutant le nombre de sujets nécessaire pour atteindre la puissance statistique suffisante et ainsi pouvoir analyser les résultats des échelles de dépression et d'anxiété afin de prendre en compte l'influence des traits de personnalité sur nos mesures. Mieux comprendre comment les émotions influent sur les mesures d'excitabilité corticale est une question importante pour les études cliniques utilisant l'excitabilité corticale comme marqueur des troubles de l'humeur, et/ou utilisant la rTMS comme traitement des troubles de l'humeur. En effet, si l'état émotionnel à l'instant 't' modifie effectivement l'activité corticale, on peut alors envisager que l'induction d'une émotion spécifique pendant les séances de rTMS soit susceptible d'améliorer l'efficacité de la rTMS. De nombreuses études restent encore à mener afin de répondre à cette question nécessaire et intrigante.

V.3. Conclusion Générale sur le « State-Dependency »

Au cours de ce chapitre nous avons vu que l'effet de la TMS est fondamentalement « state-dependent », i.e. dépend fondamentalement de l'état neurocognitif de la personne à l'instant 't' de la TMS, cet état pouvant procéder de mécanismes de bas ou de plus haut niveaux, perceptifs, cognitifs et émotionnels. Cette interaction entre les paramètres techniques de la TMS et l'« état neurocognitif » est encore trop rarement prise en compte dans la recherche

pratiquant la TMS. Déterminer plus précisément la nature de cette interaction, la théoriser, constitue un challenge scientifique majeur dans le domaine de la neurostimulation par TMS, notamment dans le cadre clinique. En effet mieux comprendre cette interaction pourrait permettre de contrôler, standardiser (conditionner) l'état des personnes (patients) lors de la neurostimulation, de minimiser le bruit lié à la variabilité intra-et-intersujets, autrement dit pourrait permettre d'accroître la validité de la pratique TMS, que ce soit dans la recherche de marqueurs de pathologies (e.g. excitabilité corticale) ou comme technique thérapeutique (rTMS). Par exemple, dans le cas des cures rTMS appliquée sur le cortex préfrontal dorso-latéral (CPFDL) contrôler, voire induire un état « Neuro-Cognitif » particulier pendant la neurostimulation, pourrait constituer une piste pour améliorer l'efficacité du traitement. Cette piste est actuellement en cours d'exploration par la littérature. Quelques études ont tenté de modifier l'état des patients pendant la cure rTMS, soit par neuromodulation, soit en combinant la rTMS à des thérapies manipulant l'état cognitif ou l'état émotionnel de la personne. Ainsi Fitzgerald et collaborateurs (2008) ont montré qu'un pré-conditionnement du CPFDL par une rTMS haute fréquence pouvait améliorer l'efficacité d'une rTMS basse fréquence dans le traitement de la dépression. Plus précisément, les auteurs ont comparé l'effet d'un pré-conditionnement actif par rTMS 6 Hz à un pré-conditionnement placebo, sur l'efficacité d'une rTMS 1 Hz. Après quatre semaines de traitement, le pré-conditionnement actif améliore de manière significative les symptômes dépressifs par rapport au pré-conditionnement placebo. Par ailleurs, deux études ont utilisé des techniques de psychothérapie pour modifier l'état cognitivo-émotionnel pendant les cures de rTMS. La première est une étude de cas portant sur l'effet du couplage entre rTMS et thérapie cognitivo-comportementale (TCC) (Vedeniapin, Cheng, & George, 2010). Elle montre que le couplage entre rTMS et TCC accélère la diminution des symptômes (39 sessions) par rapport au traitement par rTMS seul (59 sessions). La seconde étude visait à modifier l'état émotionnel de 57 patients en dépression, pendant la cure rTMS, en utilisant une tâche de remémoration de moments émotionnellement positifs ou négatifs vs. pas de remémoration (condition contrôle) (Isserles et al., 2011). Il ressort que la remémoration de moments émotionnellement négatifs durant la rTMS diminue son efficacité antidépressive par rapport aux deux autres conditions (remémoration positive et sans remémoration). Dans la logique de ces études, nous avons à un moment réfléchi à l'idée de mettre la personne dans un état de « conscience modifiée » (relaxation hypnotique) lors des séances de neurostimulation. Nous pensions induire l'état

hypnotique par une procédure validée (Stanford Hypnotic Susceptibility Scale, Woodier & Barnier, 2008) et tester le niveau d'induction en utilisant (i) un test de Stroop (les études tendant à montrer une disparition de l'effet d'interférence sous induction hypnotique ; Lifshitz, Aubert Bonn, Fischer, Farah Kashem, & Raz, 2013, pour revue) et (ii) des mesures d'excitabilité corticale puisqu'il semble que ces mesures soient affectées par un état de « conscience modifié » (Guglietti, Daskalakis, Radhu, Fitzgerald, & Ritvo, 2013). Le manque de temps, la difficulté à opérationnaliser de manière valide la situation expérimentale ont fait que nous n'avons pas pu donner suite à ce projet. Mais ce registre de recherches aux enjeux cliniques majeurs reste à investiguer.

Discussion Générale

Le but de cette thèse était la recherche de biomarqueurs de la dépression unipolaire et des troubles bipolaires. Nous avons choisi d'étudier deux outils : l'un psychophysique, les performances saccadiques, et l'autre électrophysiologique, les mesures d'excitabilité corticale. Si la littérature amène à penser que ces deux outils pourraient être des biomarqueurs *traits* des troubles de l'humeur, très peu d'études ont étudié leur potentiel comme biomarqueurs *état* de ces troubles, i.e. leur capacité à mettre en évidence l'amélioration thymique des patients. C'est à cette interrogation que nous avons tenté de répondre dans cette thèse. De plus, au travers de cette recherche de biomarqueurs, nous avons eu l'opportunité d'étudier l'efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétée comme alternative thérapeutique non médicamenteuse pour les patients en dépression pharmaco-résistante. Nous discutons ci-dessous des apports et limites de nos recherches sur ces problématiques, et nous interrogerons plus longuement sur le bien-fondé opérationnel et théorique d'une excitabilité corticale basée sur le cortex moteur pour évaluer les troubles de l'humeur.

I. Les performances saccadiques, un biomarqueur pertinent des troubles de l'humeur

I.1. Pourquoi utiliser les performances saccadiques comme biomarqueur des troubles de l'humeur ?

L'utilisation des performances saccadiques et plus particulièrement des performances en antisaccades (AS) comme biomarqueur des troubles de l'humeur, repose sur le fait que la réalisation d'AS met en jeu des structures clés impliquées dans la dépression. Ainsi réaliser une AS requiert d'inhiber le déclenchement d'une saccade réflexe vers une cible et de programmer une saccade sur la position en miroir. L'inhibition des saccades réflexes est médiée par le cortex préfrontal dorso-latéral (CPFDL) (chapitre 3). Or les patients souffrant de troubles de l'humeur présentent fréquemment un hypométabolisme du CPFDL (chapitre 1). D'où l'idée, au niveau oculométrique, que ces patients devraient montrer un déficit de performance en AS par rapport aux sujets sains contrôles.

I.2. Que dit la littérature ?

La littérature met en évidence un taux d'erreurs en antisaccades plus important pour les patients en dépression unipolaire et en dépression bipolaire que pour les sujets contrôles (chapitre 3), avec toutefois quelques études contradictoires probablement dues à des différences méthodologiques sur lesquelles nous reviendrons plus tard. Retenons ici que la majorité des études amène à conclure que les performances saccadiques constituent un marqueur trait pertinent des troubles de l'humeur. En revanche, l'idée que les performances saccadiques puissent également être un marqueur état de ces troubles n'a quasiment pas été explorée.

Dans le cadre du trouble bipolaire, le terme de marqueur état fait référence aux différentes phases (maniaque, dépressive et euthymique). Seules deux études (Garcia-Blanco et al., 2013 ; Malsert et al., 2013) ont été réalisées ; elles montrent toutes deux, malgré là encore quelques données contradictoires, que les performances saccadiques peuvent être un biomarqueur état du trouble bipolaire, c'est-à-dire permettant de distinguer les différentes phases du trouble. A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à la possibilité que les performances saccadiques puissent être une mesure assez sensible pour non seulement distinguer des phases d'état mais également des variations sur un état, autrement dit renseigner sur l'amélioration thymique des patients. C'est à cette question, qui renvoie à la problématique cruciale en psychiatrie de pouvoir disposer d'outils permettant d'objectiver la réponse (ou la non réponse) à un traitement et donc d'en évaluer son efficacité, que nous nous sommes intéressés. Voyons maintenant un résumé de nos principaux résultats.

I.3. Que montrent nos résultats ?

Dans l'étude « Dep-Bip », des patients en dépression bipolaire pharmaco-résistante étaient traités par un protocole rythmé de stimulation magnétique transcrânienne répétée (iTBS), appliqué de façon excitatrice sur le CPFDL gauche pendant trois semaines. Le test saccadique était réalisé avant et après une séance d'iTBS, le premier jour de chaque semaine de traitement. Les résultats de cette étude ont indiqué une corrélation entre amélioration des symptômes dépressifs et amélioration des performances. Les performances saccadiques peuvent donc constituer un biomarqueur, ou plus exactement un marqueur psychophysique, de l'amélioration thymique. De plus, nous avons montré que, juste après la séance iTBS, seuls

les patients recevant la stimulation active amélioraient leurs performances, la stimulation placebo n'avait quant à elle aucun effet sur les performances. Ce résultat démontre, pour la première fois, que les performances saccadiques peuvent constituer un marqueur psychophysique de l'effet neuromodulateur à court-terme de séances rTMS, condition sine qua non d'une neuromodulation plus globale à long terme, issue de la cumulation des séances. Toutefois dans l'étude « Dep-Bip », les résultats étaient obtenus en moyennant les résultats de trois jours de passation. Nous avons donc ensuite étudié l'effet d'une seule séance de stimulation, chez des sujets sains en stimulant (en miroir des patients) de façon inhibitrice le CPFDL, et avons pu montrer que les performances saccadiques étaient un marqueur suffisamment fin pour détecter l'effet neuromodulateur à court-terme d'une seule séance de rTMS, qu'il s'agisse d'un protocole rythmé ou conventionnel de stimulation.

I.4. Prospectives

L'étude des performances saccadiques semble être un outil très précieux en Psychiatrie apportant bon nombre de renseignements pour l'aide au diagnostic, pour objectiver l'amélioration thymique, et pour évaluer l'efficacité des traitements, notamment rTMS, en soulignant toutefois que si les oculomètres actuels sont très opérationnels, pouvant donc être utilisés par des non-spécialistes de la psychophysique, il reste toutefois coûteux et requièrent un accompagnement technique pour leur programmation et l'analyse des résultats. En outre, optimiser leur usage en clinique psychiatrique requiert d'améliorer certaines caractéristiques métrologiques afin de diminuer l'hétérogénéité des résultats entre les études et améliorer la sensibilité du test saccadique afin qu'il puisse fournir des informations fiables sujet par sujet.

I.4.1 Améliorer les caractéristiques métrologiques du test saccadique

La méta-analyse de Smyrnis (2008) met en évidence une grande variabilité des performances saccadiques entre les études, avec, notamment des taux d'erreurs en AS variant entre 2 et 30 %. Pour l'auteur, une part de cette hétérogénéité est d'ordre méthodologique, dû à l'hétérogénéité des paramètres expérimentaux d'une étude à l'autre. Smyrnis montre par exemple que la durée de présentation du point de fixation avant l'apparition de la cible ainsi que l'excentricité de la cible par rapport au point de fixation, ont un impact majeur sur le taux d'erreurs en AS. Face à ces différences méthodologiques, Smyrnis préconise le recours à un protocole saccadique standardisé. Ce n'est que cinq ans plus tard que ce protocole standardisé

sera proposé par Antoniadès et collaborateurs (2013). Différentes consignes sont données dans ce protocole : ne travailler qu’avec des saccades horizontales, présenter le point de fixation pendant une durée comprise entre 1 et 3.5 secondes avant l’apparition de la cible, qui doit elle-même apparaître entre 8 et 10° angulaires du point de fixation avec une durée d’une seconde ; ne pas donner de feedback au participant sur ses performances pendant le test, sauf si ce dernier commet plus de quatre erreurs consécutives, réaliser dix essais d’entraînement avant les prosaccades et 4 avant les antisaccades. Enfin, réaliser au total 240 saccades, 120 prosaccades et 120 antisaccades, en bloc, comme le résume la figure 39.

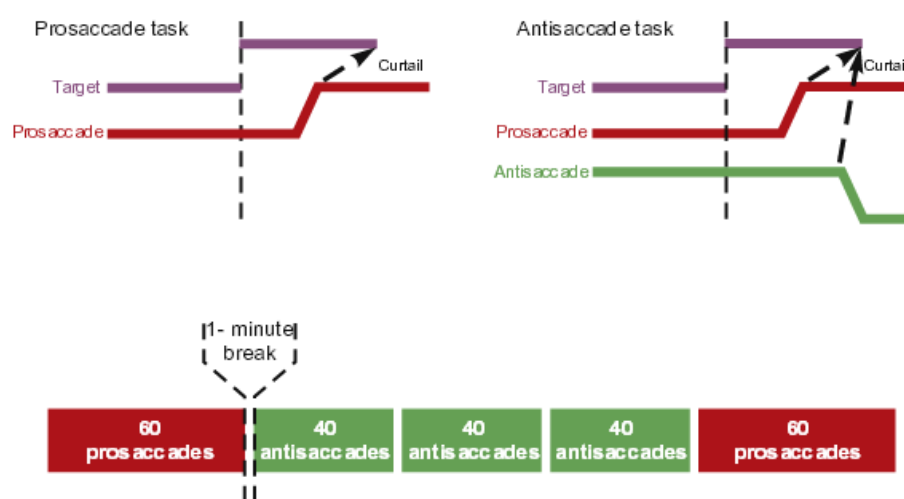


Figure 39 : Représentation du protocole standardisé de saccades. Reproduit d’après Antoniadès et al. (2013).

L’utilisation d’un tel standard diminuera probablement la variabilité des résultats inter-études mais il présente, selon nous, une imperfection : le nombre de saccades. Selon les auteurs, la réalisation de 240 saccades est un bon compromis entre fatigabilité des participants et nombre d’essais suffisants pour une puissance statistique suffisante. Cependant, nous avons pu observer dans notre pratique que la réalisation de deux blocs de 80 saccades, espacés par 10 minutes de pause était déjà éprouvant pour nos patients. En dépit du fait que l’augmentation du nombre de saccades permettrait d’améliorer la sensibilité de l’outil oculométrique pour qu’il puisse fournir une information qui soit valide et fiable sujet par sujet, nous émettons quelques doutes sur les 240 saccades proposées dans ce protocole.

II. L'excitabilité corticale, des doutes sur son utilisation comme biomarqueur des troubles de l'humeur...

II.1. Pourquoi utiliser les mesures d'excitabilité corticale comme biomarqueur des troubles de l'humeur ?

L'utilisation des mesures d'excitabilité corticale comme biomarqueur des troubles de l'humeur repose sur le fait que certaines des mesures réalisées mettent en jeu des neurotransmetteurs impliqués dans la dépression. Ainsi, l'inhibition intracorticale courte (SICI) et la période de silence corticale (CSP) mettent respectivement en jeu la neurotransmission GABA_A et GABA_B, et la facilitation intracorticale (ICF) met en jeu la neurotransmission glutamatergique (chapitre 4). Les patients présentant des troubles de l'humeur présenteraient un déséquilibre de cette neurotransmission (chapitre 1). Plus précisément, le taux de glx (reflétant le glutamate) serait diminué dans la dépression unipolaire et augmenté dans la dépression bipolaire, quelle que soit la phase thymique, en comparaison au taux de glx de sujets contrôles. Le taux de GABA serait diminué pour ces deux pathologies. Selon ces hypothèses, les patients en dépression unipolaire et en dépression bipolaire devraient présenter une moins bonne inhibition que des sujets contrôles. A l'inverse, la facilitation intracorticale pourrait discriminer ces deux groupes, avec une facilitation diminuée pour les patients déprimés majeurs, et une facilitation accrue pour les patients bipolaires, en comparaison à des sujets contrôles.

II.2. Que dit la littérature ?

Selon une méta-analyse récente (Radhu et al., 2013), les patients en dépression unipolaire présenteraient effectivement des déficits d'inhibition, reflétés par des SICI plus faibles et des CSP plus courtes que les sujets contrôles. Ces résultats semblent indiquer que l'excitabilité corticale puisse être un marqueur *trait* des troubles de l'humeur, mais cette conclusion est à considérer avec précaution car moins de cinq études ont été incluses dans la méta-analyse. La pertinence de l'excitabilité corticale comme marqueur *état* des troubles de l'humeur a été encore moins étudiée. Dans le cadre du trouble bipolaire, seules deux études ont été publiées et révèlent un déficit de SICI et de CSP pour les patients bipolaires en phase dépressive par rapport aux sujets contrôles (Levinson et al., 2006, Malsert et al., 2012). La seconde étude

(Malsert et al., 2012) met, de plus, en évidence une asymétrie interhémisphérique dépendante de la phase thymique pour les mesures d'inhibition et facilitation intracorticale. A notre connaissance, seules deux recherches ont testé la pertinence de l'excitabilité corticale comme marqueur de l'amélioration thymique. La première (Bajbouj et al., 2005) montre que les Répondeurs (à un traitement rTMS) ont des CSP plus longues et un meilleur SICI que les non-Répondeurs. La seconde (Fitzgerald et al., 2004) trouve une corrélation négative entre la durée de la CSP et l'amélioration des symptômes : plus la durée de la CSP est importante moins bonne sera la réponse clinique. Ces deux études suggèrent donc que les mesures de CSP et de SICI pourraient être utilisées comme marqueur et prédicteur de l'amélioration thymique pour des patients unipolaires. Cependant, face au manque cruel de données de la littérature, il est difficile de statuer définitivement sur la pertinence de l'excitabilité corticale comme marqueur trait des troubles de l'humeur et encore plus comme marqueur état. Les déficits d'inhibition observables sur les mesures de SICI et d'ICF se normalisent-ils avec l'amélioration thymique comme le suggèrent Bajbouj et collaborateurs (2005) ? C'est à cette question que nous avons tenté de répondre au travers de nos études. Abordons maintenant un résumé de nos résultats.

II.3. Que montrent nos résultats ?

Dans l'étude « Dep-Bip », portant sur des patients bipolaires en phase dépressive et traités par une cure iTBS (excitatrice) appliquée sur le CPFDL gauche, nous n'avons pas retrouvé les résultats de Bajbouj et al. (2005). Les mesures d'excitabilité corticale ne différaient pas entre le début et la fin de traitement, quelle que soit la réponse clinique des patients au traitement. Dans l'étude « KétaDep », nous avons étudié les effets de la rémission clinique dans la dépression unipolaire. Mais là encore, contrairement à l'étude de Bajbouj et al. (2005) nous n'avons pas observé de modification des mesures de SICI et de CSP en lien avec l'amélioration clinique, et contrairement à Fitzgerald et al. (2004) nous n'avons pas pu mettre en évidence que la durée de la CSP était un prédicteur de la réponse clinique. Par ailleurs, nous n'avons trouvé de différence sur les mesures d'excitabilité corticale entre patients en dépression unipolaire et sujets contrôles (résultats non présentés dans cette thèse). Bien que l'absence de preuve ne soit pas la preuve de l'absence, l'ensemble de nos résultats questionne l'utilisation de l'excitabilité corticale comme marqueur état ou marqueur trait des troubles de l'humeur. Sur ce dernier point, rappelons que dans la méta-analyse de Radhu et collaborateurs

(2013), seules cinq études seulement étaient disponibles. Cela traduit-il un manque de recherches dans le domaine ou un manque de publications lié à l'absence de résultats dans les recherches réalisées ?

II.4. Questionnements sur l'utilisation de l'excitabilité corticale comme marqueur des troubles de l'humeur

Deux hypothèses peuvent expliquer l'absence de résultats, soit l'excitabilité corticale est une méthode valable mais il faut l'optimiser en contrôlant le « State-Dependency », i.e., l'état des sujets pendant les stimulations, induit une trop grande variabilité dans les mesures, et masque les différences ; soit l'excitabilité corticale n'est pas une mesure valable car elle mesure des déficits de neurotransmission sur une zone non intrinsèquement impliquée dans ces déficits. Présentons maintenant ces deux points.

II.4.1. Optimisation des mesures d'excitabilité corticale : le « State-Dependency »

Nous l'avons vu lors de notre pratique, l'attitude des patients varie largement d'un patient à l'autre pendant les mesures d'excitabilité corticale et les séances de rTMS. Certains sont en état de vigilance amoindrie, d'autres ruminent leurs pensées et pleurent. Ces variations d'état pourraient expliquer la grande hétérogénéité intra- et inter-individuelle des PEM (Kiers et al., 1993) et ainsi l'absence de différence entre patients et contrôles, et entre Répondeurs et non-Répondeurs. Face à ce constat, nous avons tenté de contrôler l'état des sujets pendant les stimulations. Nous pensions alors que le fait d'uniformiser « l'état » des sujets, via une tâche, permettrait une diminution de la variabilité intrinsèque des PEM. Deux expériences ont été réalisées, l'une manipulait l'état cognitif des sujets, l'autre, l'état émotionnel. Contrairement à notre hypothèse, nos résultats n'ont pas montré de différence sur la variabilité des PEM, mais nous avons mis en évidence que la mesure de SICI semblait très sensible (i) à l'état cognitif et (ii) à l'état émotionnel des sujets pendant les stimulations. Or, c'est sur cette mesure de SICI que reposent les principales hypothèses pour l'utilisation de l'excitabilité corticale comme marqueur des troubles de l'humeur. Il est donc juste de penser que la non prise en compte du « state-dependency » pourrait nuire aux mesures d'excitabilité. Comprendre et maîtriser le phénomène de « state-dependency » est un enjeu scientifique important, intrigant, pour la recherche expérimentale et clinique en TMS, même si le caractère multidéterminé du phénomène limite intrinsèquement la validité opérationnelle des investigations expérimentales

et questionne la nécessité scientifique de pouvoir déterminer un « état contrôlé » du sujet soumis à la TMS.

II.4.2. Validité de l'excitabilité corticale comme marqueur des troubles de l'humeur ?

Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, les troubles de l'humeur sont souvent associés à des déséquilibres de neurotransmission GABA/glutamatergique mais les structures impliquées sont frontales (e.g. CPFDL) et interne (e.g. hippocampe). À notre connaissance, aucune étude n'a mis en évidence de déficit de neurotransmission au sein du cortex moteur. Il est alors juste de se demander si l'utilisation de l'excitabilité corticale du cortex moteur est un choix judicieux. Peut-on considérer que les déficits de neurotransmission GABA/glutamate présents dans une zone se retrouvent dans l'ensemble du cerveau, et notamment au sein du cortex moteur ? Autrement dit, existe-t-il un fonctionnement générique de cette neurotransmission ? La recherche menée par Boy et al. (2011) montre que non. En effet, les auteurs ont trouvé une corrélation entre des traits d'impulsivité et le taux de GABA mesuré dans le CPFDL, mais pas dans les autres structures cérébrales. Ces données militent en faveur d'un fonctionnement non générique du GABA questionnant donc fondamentalement l'utilisation de l'excitabilité du cortex moteur comme marqueur des troubles de l'humeur.

La recherche de biomarqueurs nous a également amené à étudier l'efficacité de la rTMS comme traitement de la dépression. Abordons maintenant ce point.

III. L'efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétée comme traitement des troubles de l'humeur : utilise-t-on les bons paramètres de stimulation, les bons modèles ?

La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) est une alternative thérapeutique non médicamenteuse proposée pour les patients pharmacorésistants, i.e. ne répondant pas aux traitements antidépresseurs classiquement utilisés. Revenons maintenant brièvement sur le but de son utilisation et sur son efficacité comme traitement de la dépression.

Nous l'avons vu dans le premier chapitre, les troubles de l'humeur sont sous-tendus par différentes anomalies structurelles et fonctionnelles, et notamment par déséquilibre interhémisphérique dû à l'hypométabolisme du CPFDL gauche. Le but de la rTMS comme traitement des troubles de l'humeur, est de rétablir l'équilibre interhémisphérique. Pour ce

faire, la rTMS peut être appliquée de façon excitatrice sur le CPFDL gauche, ou de façon inhibitrice sur le CPFDL droit. L'effet excitateur ou inhibiteur de la rTMS dépend, dans le cadre des protocoles conventionnels de la fréquence de stimulation. Ainsi, appliquée à haute fréquence (> 5 Hz) la rTMS génère une excitation de la zone cérébrale stimulée, et appliquée à basse fréquence (< 1 Hz), la rTMS inhibe la zone corticale ciblée. Dans le cadre des protocoles rythmés de stimulation (TBS), ce n'est plus la fréquence qui détermine le type d'effet neuromodulateur, mais le caractère continu ou intermittent des stimulations. Appliquée de façon continue, la cTBS induit une inhibition de la zone ciblée ; de façon intermittente, une facilitation de la zone ciblée.

Différentes méta-analyses ont été réalisées pour évaluer l'efficacité de la rTMS comme traitement de la dépression unipolaire et concluent à une efficacité significative mais modérée des protocoles conventionnels de rTMS (Dell'Osso et al., 2011 ; Kedzior et Reitz, 2014). Concernant l'efficacité de la rTMS comme traitement de la dépression bipolaire, seules cinq études sont actuellement disponibles, il est donc difficile de statuer sur son efficacité ; il en est de même pour l'efficacité des protocoles rythmés de stimulation.

Des raisons méthodologiques peuvent expliquer l'efficacité modérée de la rTMS comme traitement des troubles de l'humeur. Comme nous l'avons vu il n'existe pas de consensus concernant les paramètres de stimulation (e.g. intensités de stimulation, nombre de pulses par séance, nombre de séances par jour, nombre de jour de traitement.) De même, le manque de système de neuronavigation basé sur l'IRM des patients est également un problème. En effet, nombre d'études n'ont pas de neuronavigation et utilisent encore la règle « des cinq centimètres » pour localiser le CPFDL, ce qui, comme déjà dit, conduit dans 60 % des cas à une stimulation du cortex prémoteur plutôt que du CPFDL (Ahdab, Ayache, Brugière, Goujon et Lefaucheur (2010). Enfin, comme rappelé précédemment le phénomène de « state-dependency » n'est jamais pris en compte dans les études ; or, il semble que l'effet des stimulations dépende de l'état d'activation des populations neuronales en lien avec l'état cognitif et émotionnel des sujets. On peut donc penser que contrôler (contraindre) « l'état » des sujets pendant les cures de rTMS soit une piste méthodologique pour optimiser l'efficacité de la rTMS comme traitement des troubles de l'humeur.

Au-delà de ces raisons méthodologiques, il existe aussi des raisons théoriques. Toutes les propriétés concernant le post-effet des stimulations rTMS chez l'homme sont basées sur

l'étude du cortex moteur. Le choix des intensités des stimulations est également basé sur la réactivité du cortex moteur. Mais la réactivité de ce cortex est-elle la même que celle d'autres aires cérébrales, et plus particulièrement du CPFDL ?

Pour répondre à cette question, nous allons présenter une recherche menée avec Sylvain Harquel (ingénieur d'étude au LPNC, actuellement en thèse) utilisant le couplage TMS-EEG (Harquel, Beynel, et al., submitted). Dans cette étude, nous nous sommes intéressés aux modifications de l'activité électroencéphalographique consécutives à l'application d'une TMS single pulse. Dix-huit aires cérébrales ont été stimulées (neuf par hémisphère : le gyrus frontal moyen, le gyrus frontal inférieur, le CPFDL, l'aire motrice supplémentaire, le cortex moteur primaire, le gyrus temporal supérieur, le lobe pariétal supérieur, le lobe pariétal inférieur et le lobe occipital supérieur). Dans ce résumé, afin de savoir si la réactivité du cortex moteur est la même que celle du CPFDL, nous décrirons seulement l'activité de ces deux aires. 22 sujets sains ont été inclus dans cette étude. Une acquisition de l'IRM anatomique de chaque sujet a d'abord été réalisée. Les sites corticaux ont été marqués sur les IRM de chaque sujet en utilisant les coordonnées MNI et la procédure de transformation inverse de SPM (cf. chapitre 1, partie 2, étude « NeuroMod »). Pour chaque cible, 90 stimulations single-pulse étaient délivrées à une intensité de 120 % du seuil moteur au repos.

En partant de l'hypothèse que les premières millisecondes (< 60 ms) de la réponse EEG à la TMS représentent la **réactivité corticale locale** de l'aire stimulée, nos résultats montrent que le cortex moteur (M1) est hyperexcitable par rapport au CPFDL. En effet, M1 présente une activation forte et très rapide (à 30 ms après la stimulation), alors que la réponse du CPFDL reste très faible pendant ces premières millisecondes. L'analyse multivariée des réponses locales montre, de plus, que la réponse du cortex moteur est très singulière, ne partageant aucune similarité avec les autres aires corticales quant à leurs caractéristiques dynamiques. Cette même analyse fait apparaître le CPFDL au sein de plusieurs réseaux distribués (réseaux frontal droit et fronto-pariétal). Cette étude met donc en évidence (i) des réactivités locales dissemblables pour le cortex moteur et pour le CPFDL et (ii) des caractéristiques dynamiques de réponse différentes, traduisant de fortes hétérogénéités anatomiques (cyto-, myelo-, recepto-architecturales). De fait, les paramètres choisis pour la stimulation du CPFDL sont-ils pertinents ? Comme le cortex moteur primaire paraît être une aire très singulière dans sa réponse à la TMS, n'est-on pas en train de biaiser la stimulation du CPFDL en utilisant des

protocoles de neurostimulation basés sur le cortex moteur ? Ce constat pourrait expliquer l'effet modéré de la rTMS dans le traitement des troubles de l'humeur

Mapping dynamical properties of cortical microcircuits using robotized TMS and EEG

S. Harquel^{a,d,*}, L. Beynel^a, T. Bacle^a, C. Marendaz^a, A. Chauvin^a, O. David^b

^aCNRS, Univ. Grenoble Alpes, LPNC, F-38000 Grenoble, France

^bINSERM, Univ. Grenoble Alpes, CHU de Grenoble, GIN, F-38000 Grenoble, France

^cUniv. Grenoble Alpes, CNRS, GIPSA-Lab, F-38000 Grenoble, France

^dCNRS, INSERM, Univ. Grenoble Alpes, CHU de Grenoble, IRMaGe, F-38000 Grenoble, France

Abstract

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), a non-invasive cortical stimulation technique, is a powerful tool regarding the functional exploration of the human brain. Moreover, the coupling between TMS and concurrent Electro-Encephalographic (EEG) recordings have recently given new insights regarding the ability of TMS to reveal the properties of both the local neuronal microcircuits and the long range connectivity of a stimulated area. The understanding and the mapping of these properties are essential in several neuroscience domains, like the study of functional parcellation or brain networks. They become even more critical in the TMS field, where all the delivered stimulation powers are tuned on the cortical excitability (CE) level of the primary motor cortex, regardless of the final stimulation site. For these reasons, we develop here the first attempt to map dynamical properties of local cortical microcircuits by using the coupling between robotized TMS and EEG. Robotized TMS allowed us to complete the recording of the activity evoked by the stimulation of 18 cortical targets covering the whole brain within one session on 22 healthy volunteers. The analysis of the earliest components of the evoked responses reveals that local CE levels are symmetrically but in-homogeneously distributed among cortical areas. Moreover, far from being isolated, the multivariate analysis of local source activity (LSA) maps reveal that cortical areas could be gathered into symmetric networks sharing common dynamical properties. The spatial organization of these networks highly correlates with resting state networks (RSN) already found using other neuroimaging techniques. These results could call the exclusive use of motor CE as a global indicator of brain CE into question. Furthermore, they suggest that this mapping technique could be used as a novel RSN segregation or functional parcellation methodology, based on the spacial clusterization of the dynamical properties of LSA.

Keywords: robotized TMS, EEG, Cortical excitability, Cortical microcircuits

1. Introduction

Transcranial magnetic stimulation (TMS) consists of the generation of a transient magnetic field by a coil placed over the scalp, which induces electrical currents on the cortical surface [1]. Its applications are numerous, ranging from fundamental studies on cortical networks involved in sensorimotor [2, 3, 4, 5] or cognitive [6, 7, 8] tasks, to clinical studies where TMS is applied both as a diagnosis tool [9, 10] and as a promising therapeutic treatment in several psychiatric disorders [11, 12]. Importantly, measuring cortical excitability (CE) is a critical step in nearly every TMS protocol.

CE has originally been assessed on the motor cortex, because neuronal responses to TMS can easily be evaluated from the motor evoked potentials (MEP) [13, 1].

MEPs are generated through the activation of the whole cortico-spinal track, resulting from both the direct stimulation of pyramidal track neurons (D waves) and their indirect activation by excitatory and inhibitory interneurons projecting on their dendritic trees (I waves) [14, 15]. The evaluation of the motor CE is nowadays the gold standard to assess safety limits and to normalize the stimulation power between subjects [16]. The standard procedure is to determine the resting motor threshold (rMT), which is defined as the minimal stimulation power to elicit a MEP on half of the TMS pulses [17]. However, because the cytoarchitecture differs from one cortical area to another, CE is likely to differ between cortical regions and it is thus suboptimal to tune TMS power using the rMT as sole indicator. Using concurrent electroencephalographic (EEG) recordings is the only way to study the spatial properties of TMS neuronal responses and to assess local variations of CE.

Since the late 90s, TMS-EEG coupling has been used to study (i) neuronal waves at rest [18] or during sensorimotor [19, 20, 21] or cognitive tasks [22, 23, 24] ; (ii) human

*Corresponding author. Laboratoire de Psychologie et de Neurocognition, CNRS UMR 5105. Université Pierre Mendès France, BSHM. BP47, 38040 Grenoble Cedex 9, France. Tel: +334 76 82 58 91. Mail: sylvain.harquel@upmf-grenoble.fr. Webpage: <http://webcom.upmf-grenoble.fr/LPNC/Sylvain-Harquel>

brain connectivity [25, 26] ; (iii) rTMS after-effects due to induced plasticity [27, 28, 29]. In particular, TMS-EEG coupling has provided new insights regarding CE, through the analysis of TMS evoked potentials (TEPs) [?]. TEPs is actually a highly reproducible [30] and sensitive measure [31, 32]. Several of TEP components have been shown to correlate with classical CE markers [33, 34, 35], and to be indirect indicators of cortical excitatory or inhibitory circuits activation [25, 36, 37]. TEPs have been recorded over a large diversity of cortical areas including M1, frontal, parietal, and occipital lobes. As expected from the heterogeneity of cortical microcircuits and long range connectivity, TEPs showed distributed spatio-temporal patterns specific to each stimulated area, in terms of both spectral and spatial signatures [18, 38, 39]. However, existing literature suffers from the diversity of the TMS parameters and of the EEG signal processing methods employed, which prevents an accurate understanding of CE properties amongst cortical regions.

In this study, we fully revisited the methods required to obtain an accurate mapping of CE and of other dynamical properties of local microcircuits. Our methodology was based on the coupling of EEG recordings with neuronavigated and robotized TMS. Robotized TMS was critical because it allows the automatic and precise positioning of the coil over a series of cortical targets [40], thereby offering the possibility to stimulate a large number of cortical targets within a unique recording session in a fast and convenient way. EEG processing techniques were developed to estimate the early components of cortical current densities generating TEPs, locally for each cortical target. Further spatial clustering on time-frequency properties of such local source activity (LSA) was used to estimate the main cortical modes underlied by the regional differences in cytoarchitecture and local microcircuitry. We believe that such methodology could provide a new way of assessing functional parcellation of the superficial cortex, or resting state network (RSN) segregation.

2. Materials & Methods

2.1. Participants

This study was approved by the ethical comity of Grenoble University Hospital (ID RCB: 2013-A01734-41), and registered on ClinicalTrials.gov (number NCT02168413). All the subjects gave their written consent prior to the experiment. Twenty-two healthy volunteers participated to this experiment (14 males, aged 29.6 ± 10.1 years old). None of them had neither histories of psychiatric illness or neurological disorders, nor history of alcohol or substance abuse. All were free of any medicinal treatment likely to modulate their cortical excitability levels.

2.2. Acquisition parameters

Protocol design

First, brain anatomical MRIs were acquired at 3T (Achieva 3.0T TX, Philips, Netherlands). The subjects were then

prepared for the TMS-EEG experiment (EEG cap hanging), while their MRI were being processed in order to define the cortical targets. A co-registration step, necessary for the neuronavigation system, was performed. The resting motor threshold (rMT) was assessed during a classical motor CE session. Finally, one TMS-EEG mapping session per hemisphere was performed (30 min each), separated by a 15 min break.

TMS parameters

TMS was delivered using a Magpro Cool B65-RO butterfly coil (MagVenture A/S, Denmark) plugged in a MagPro x100 TMS stimulator (MagVenture A/S, Denmark), and guided by a Localite neuronavigation system (Localite GmbH, Germany). The coil was handled automatically using a TMS-robot (Axilum Robotics, France). The rMT was assessed on the "hotspot" position, defined as the optimal target to elicit the greatest motor evoked potential (MEP) in the contralateral first dorsal inter-osseous muscle, on a stimulation grid centred over the hand knob of the motor cortex. The MEP were recorded using a Dantec Keypoint portable electromyographic (EMG) recording system (Natus Medical Inc., USA). Resting motor threshold (rMT) was then defined using the threshold hunting method (Awiszus, 2003) as the minimal stimulation intensity to evoke a $50\mu V$ MEP in half of the trials. The rMT was assessed either on the left or right hemisphere, depending on the stimulation side order, counterbalanced between subjects.

EEG-TMS mapping of a single hemisphere was performed in one session and included the recording of the EEG activity evoked by the stimulation of 9 cortical targets (Figure 1A). Both hemispheres were symmetrically stimulated. Sites included the inferior frontal gyrus (IFG), the dorso lateral prefrontal cortex (DLPFC), the middle frontal gyrus (MFG), the anterior part of the supplementary motor area (SMA), the primary motor cortex (M1), the superior temporal gyrus (STG), the superior and inferior parietal lobes (SPL and IPL respectively), and the superior occipital lobe (SOL). The target coordinates were preliminary defined in the standard MNI coordinate space (Table 1), and were projected back on each subject's individual anatomy using the inverse spatial transform given by the normalization procedure of SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, UK, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/). The coil was placed on a posterior to anterior direction, with an angle of 45° to the nasion-inion axis, except for M1 (perpendicular to the primary motor gyrus), STG and SOL (90°). The coil followed a predefined robotized sequence of stimulation, going from the anterior to the posterior part of the brain (Figure 1B). The sham condition consisted of stimulating 3 to 5cm above one of the cortical targets (randomly distributed between subjects) at 95% of the maximal stimulator output, in order to produce a clic sound of a maximum intensity. Each cortical target was stimulated during 2 min 30 s at a randomized frequency of 0.5-0.7 Hz, leading to an average number of

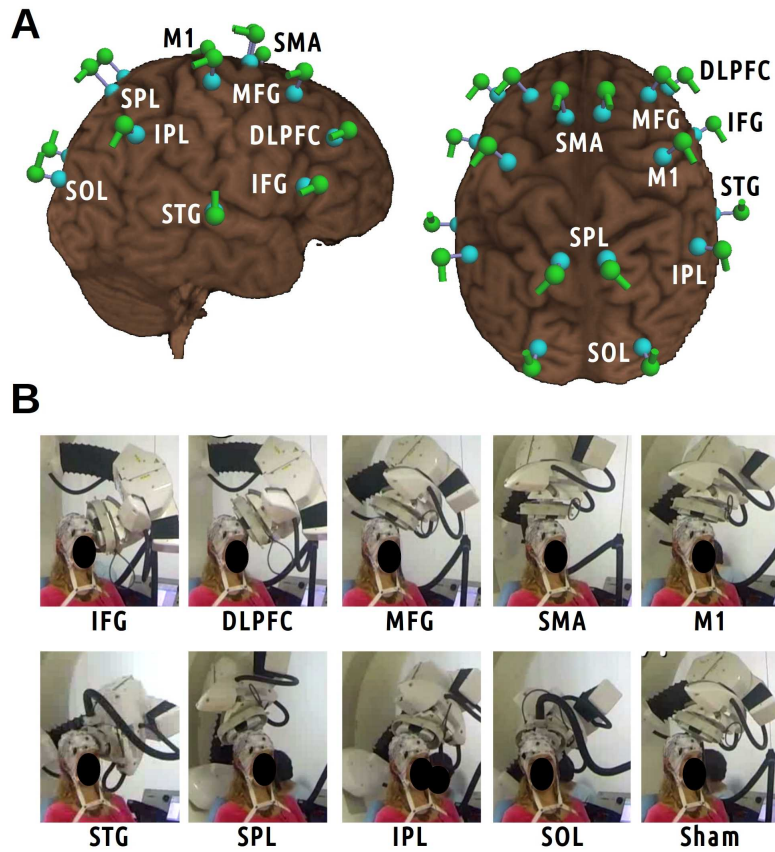


Figure 1: Cortical mapping procedure. A: cortical targets used for the mapping procedure. The brain meshes are taken from the neuronavigation system on one individual subject. Entry points and coil orientations are depicted in green, whereas cortical targets are in blue. Targets are symmetrically distributed on both hemispheres. B: robotized sequence of stimulation. The snapshots show the position of the robotized arm throughout the mapping procedure of the left hemisphere, from the anterior to the posterior sites. Snapshots are sorted into time order from top left to bottom right, except for Sham condition (see text).

90 trials per stimulation point. The intensity was fixed at 120% of rMT, corrected for the scalp-cortex distance following Stokes formula [41]. During each stimulation sequence, the subject was told to relax (resting state) and to stare at a black cross located on the opposite wall. Subjects were also listening to white noise through active noise cancellation intra-auricular earphones (QC 20, Bose, USA) in order to limit the influence of the auditory processing of the TMS click on the ongoing EEG activity. The sound level was adjusted individually to each subject, until the TMS click delivered at 95% of the stimulator output became barely inaudible. A thin layer of soft plastic was placed on the coil surface in order to limit both sensory and auditory feedbacks to the subject.

EEG acquisition

EEG was recorded on a 64 channels TMS compatible system using the BrainAmp DC amplifier system together with BrainCap TMS 64 electrodes caps (Brain Products GmbH, Germany). The EEG cap was placed at the beginning of the experiment over the subject's head following the 10-20 standard system. Electrooculogram (EOG) of the right eye was recorded using one of the 64 electrodes. The electrode impedances were adjusted and kept under 5 kOhms using conduction gel. The impedance levels were checked and corrected if needed before the two TMS-EEG sessions. The signal was DC corrected, filtered using a 500 Hz anti-aliasing low-pass filter, and finally digitized at 1 kHz sampling frequency. Fz was used as reference during the recording. The channels spatial positions relative to the subject's scalp were measured at the end of the experiment using the neuronavigation system.

2.3. EEG processing

EEG signals were processed using the Fieldtrip [42] and Brainstorm 3 [43] toolboxes, and other custom scripts written in Matlab (The MathWorks Inc., USA).

Preprocessing

EEG signals were preprocessed semi-automatically based on the methodology described in [44], for each condition (18 targets and 1 sham) and each subject. First, the channels showing electrical noise (flat signal or an overall dynamic superior to $100\mu V$) on more than 15% of the trials were discarded from the analysis (mean 1.53 ± 2.08 per condition). EEG signals were then epoched around the TMS pulse, using a -200 to +1000 ms time window of interest. TMS artifacts were discarded by cutting out the -5 to +15 ms period surrounding the TMS pulses. Two rounds of independent component analysis (ICA) were then applied in order to remove noise remaining in the signal. The first ICA allows for the suppression of the muscle artifact, while the second is dedicated to the decay, ocular, auditory-evoked potentials (AEP) and other noise-related artifacts (see [44]). Before the second ICA, the signal was interpolated over the -5 to +15ms period, band-pass filtered (1-80 Hz), re-referenced using the average reference,

and cleaned from artifactual trials (leading to a mean of 77.7 ± 7.2 trials left per condition). The ocular components were automatically identified using the correlation product ρ between the spatial topographies of the components and a template of typical horizontal eye movements and blinks ($\rho > 0.7$) build from our own database by averaging over subjects. Other artifactual components (decay, AEP and other noises) were detected by thresholding above 4 the z-score of their mean activity against the pre-stimulus period, and by visual inspection. Cleaned EEG time series were reconstructed using the remaining components and any isolated channel still showing remaining noise was discarded from further analysis. Time series of rejected channels were finally inferred using the activity averaged over their neighbouring channels.

TMS evoked potentials (TEPs)

TEPs were computed for each condition and subject by averaging over trials, using a baseline normalization over the -200 to -5 ms period (removing the mean and z-scoring). The grand average TEP was obtained for each TMS target by averaging across subjects.

TEP source reconstruction

TEP source reconstruction was performed following the default procedure proposed in the software Brainstorm 3. First, the cortex and head meshes (15 000 and 10 000 vertices respectively) of each individual were generated using the automated MRI segmentation routine of FreeSurfer [45]. The location of EEG electrodes were co-registered on each subject's anatomical MRI. The forward model was then computed using the symmetric Boundary Element Method (BEM) developed in the openMEEG free-ware, using the default values of conductivity and layer thickness [46]. The full noise covariance matrix was then computed for each subject using the temporal concatenation of the baseline periods of all conditions. Sources were distributed orthogonally to the cortical surface and their amplitudes were estimated using the default values of the Brainstorm implementation of the whitened and depth-weighted linear L2-minimum norm solution. The absolute source amplitudes were finally spatially smoothed using a Gaussian filter of 20 mm width and normalized (Z-score against baseline).

Local source activity maps

Local source activity (LSA) maps were constructed in order to represent the cortical response to TMS within the region of interest (ROI) centered on each target, for all the 18 stimulated sites at the same time (Figure 2). ROIs were created on each individual anatomy using a mean spatial extent of $10cm^2$, covering about 50-60 vertices of cortical mesh. The LSA time series of ROI i , $|S_i(t)|$, was obtained by averaging absolute source time series within ROI i . For display purposes, LSA maps were created by projecting back LSA of each ROI on a canonical brain (using Colin27

Lobe	Cortical targets	BA	MNI coordinates (Left)	MNI coordinates (Right)
Frontal	Inferior frontal gyrus (IFG)	45	-59 22 13	62 26 13
	Dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)	46	-44 41 31	41 44 30
	Middle frontal gyrus (MFG)	8	-33 15 62	35 12 62
	Supplementary motor area (SMA)	6	-3 8 72	9 8 73
	Primary motor cortex (M1)	4	(HS) -36 -35 63	35 -32 64
Temporal	Superior temporal gyrus (STG)	22	-66 -23 10	68 -23 9
Parietal	Superior parietal lobule (SPL)	40	-52 -53 51	55 -50 51
	Inferior parietal lobule (IPL)	7	-9 -62 71	6 -62 70
Occipital	Superior occipital lobe (SOL)	19	-21 -87 34	29 -87 32

Table 1: Characterization of the cortical targets used for the mapping procedure. Primary motor cortex (M1) was targeted on the hot-spot (HS) position (see text).

template) and LSA was interpolated in between ROIs using the Shepard’s weighting of 3D nearest-neighbor interpolation in order to assign an LSA value to every node of the cortical mesh.

LSA group analysis

We performed a group ICA analysis on individual LSA in order to extract the main time-frequency modes of the local neuronal activity and to evaluate its spatial distribution. First, we extracted the signed values of the source amplitude $S_i^j(t)$ within each ROI i and subject j , for each time bin $t \in [1, N]$ corresponding to the -50 to +400ms period. The signed (instead of absolute) values were needed here in order to take the oscillatory properties of the different neuronal populations into account. Since we assumed that the spatial location of the ROI was consistent between subjects, we computed a group ICA with temporal concatenation (see ref). This led to a LSA matrix M , of size $L \times (N * K)$, L being the number of stimulated targets (18), and K the number of subjects (22). M thus aggregates all the individual LSA, such as $M(i) = [S_i^1 \dots S_i^k \dots S_i^K]$, with $k = 1, \dots, K$. M was finally decomposed into 18 independent components (data dimension) using the "runica" method. The dynamics of each component was finally assessed on each individual through a time-frequency (TF) analysis, using a wavelet decomposition (width of 7 oscillation cycles) between 9 and 50 Hz (0.5 Hz bandwidth). Individual TF maps were then normalized (Z-score against baseline) and averaged across subjects.

Statistics

Significant spatial differences in the LSA map across stimulated area were assessed through time using the Skilings-Mack test (ref). This test is derived from the Friedman test (non-parametric equivalent of the repeated measures ANOVA test) and can handle missing data. Differences were considered as significant at $p < 0.05$ for at least 20 consecutive time bins (ref). Statistical dependences between LSA and other experimental values were computed using Spearman correlations. TF maps were analyzed using comparisons against baseline. One t-test was performed per time-frequency bin, the resulting p-values

were corrected for the number of tested frequencies (83) using a Bonferroni procedure.

3. Results

All the subjects went through the entire mapping procedure without any major complication. However, three subjects reported painful sensations during the stimulation of IFG and STG. Accordingly, the stimulation intensity was lowered down (minimum of 105% of rMT) for those three subjects when targeting IFG and STG, but the stimulation remained painful for one subject and was stopped. In addition, one subject experienced drowsiness during the stimulation of some targets. Finally, we removed from the analysis the data of four subjects for left IFG, of two subjects for the left and right STG, and of one subject for the left and right IPL, left and right SOL, right IFG, right DLPFC, right SMA, and right M1.

3.1. TMS evoked potential

Figure 3 shows grand-average TEPs for the stimulation of the left hemisphere. The sham condition did not show any significant activity. It clearly suggests that the responses observed for real stimulations were not due to confounding auditory and somatosensory responses to TMS clicks. First, it is important to note that the earliest components (< 60 ms) were rather focal under the target, indicating the activation of local neuronal populations. The largest activity within this period was generated by the stimulation of M1 (P30 component). In opposite, IPL was the least activated area, showing no activity pattern above baseline level. Second, larger activity patterns could be observed after 60 ms for each condition, peaking around 100, 200 and 280 ms. Whereas the 100 and 280 ms components were essentially generated after the stimulation of MFG and parieto-occipital areas, and of IFG, DLPFC and STG respectively, the 200 ms central component could be observed in nearly all the conditions. These late components could reveal the level of efferent connectivity of each stimulated area. In particular, the stimulation of the DLPFC, IFG and STG, which are 3 cortical areas highly involved in inhibitory circuits and language processing respectively,

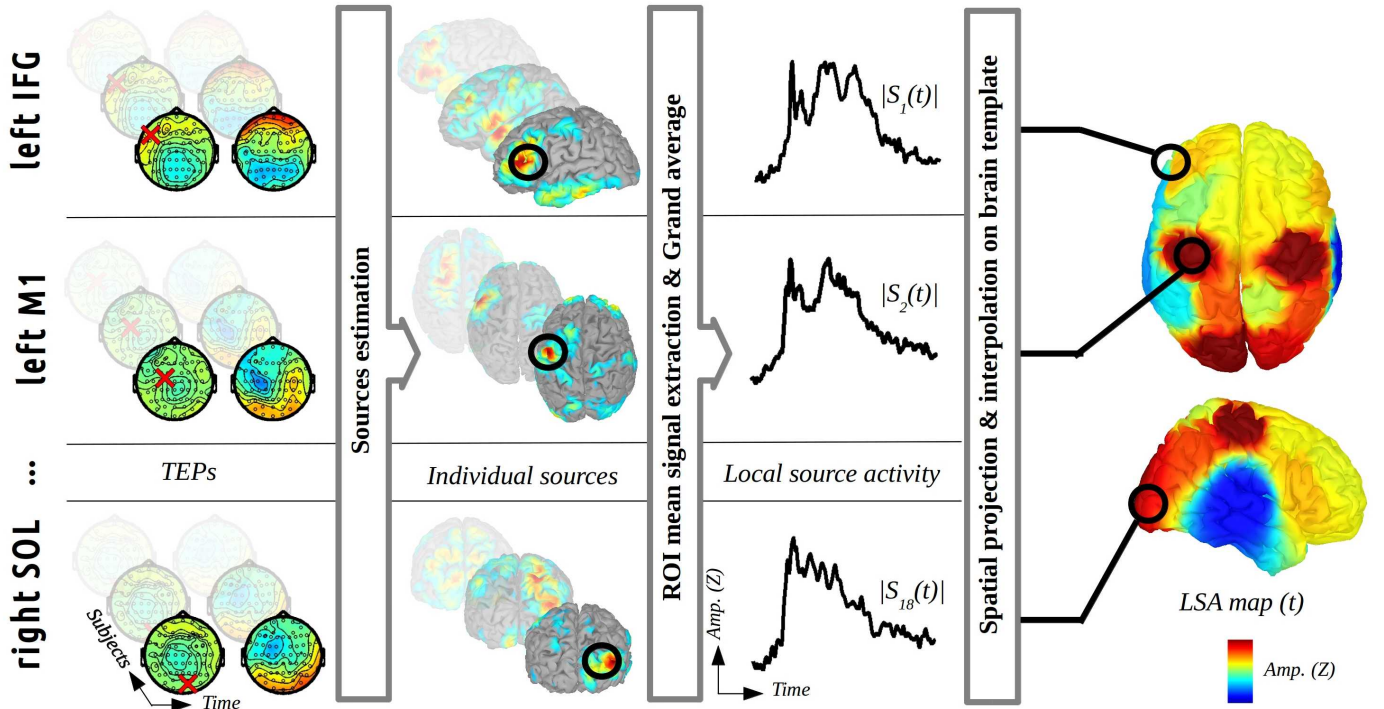


Figure 2: Generation of the local source activity (LSA) map, in function of time. Sources of TEPs to each stimulated region (red cross) are first localised. Local cortical responses (LSA time series) are then inferred from source time series averaged within ROIs centred on each cortical targets (black circles). Using spatial interpolation of LSA time series, the LSA map is finally generated.

generates the largest and longest activity (up to 340ms). In opposite, M1 stimulation leads to the smallest response, possibly due to the lesser proportion of cortical efferents.

3.2. Local source activity

Figure 4 shows LSA for all TMS targets. Interestingly, whatever the TMS target, LSA time series did not show any significant activity beyond 250 ms (Figure 4A), which was in contrast with TEPs (Figure 3). This strongly supports the hypothesis that the later components of TEPs were generated by neuronal populations remote from the neuronal population directly activated by TMS.

Secondly, each stimulation site has its own temporal pattern of response to the TMS. The local response differs significantly across sites within all the period of interest, except for 3 periods ranging from 49 to 53ms, from 104 to 121 ms, and from 164 to 174ms. Besides, the LSA maps appear to be highly symmetric during all the analysis window, as no significant difference between right and left hemispheres activation levels has been found. The only substantial asymmetry can be observed in SOL around 70ms.

Chronologically, M1 and SOL are the two first areas to respond at 30ms, followed by SMA and MFG at 45 and 70ms, the frontal and temporal areas (IFG, DLPFC, and STL) being activated later. The IPL is the least activated area throughout all the period of interest.

Two analysis can be derived from this LSA map. A attempt to map CE is first proposed, while the variability in the dynamic of responses is then assessed through a group ICA analysis.

Cortical excitability map

In order to assess the homogeneity of CE, we averaged the LSA maps on the very first time period, from +15 to 60ms after stimulus onset. The very first components could indeed reveal the cortical reactivity of the local neuronal circuits. The CE map is shown in Figure 5A. First, we can observe that CE is not homogeneous, but differs significantly across brain areas ($p = 1.27e^{-8}$). The motor areas (SMA and M1), the MFG, SPL and SOL show the greatest reactivity, whereas the STL, IPL and other frontal areas (IFG and DLPFC) show a lack of excitability. The ratio between the least activated area (right STG, $\bar{Z} = 3.1$) and the most activated one (left SOL, $\bar{Z} = 5.6$) reaches 1.8. Secondly, CE levels seems to be symmetric, since no difference has been found between the two hemispheres ($p = 0.53$).

Since we corrected the stimulation amplitudes for the scalp to cortex distances, we computed the correlation between CE levels and the stimulation powers used in order to discard any side effects (see Figure 5B). No significant correlation was found between the two values ($\rho = 0.08, p = 0.13$).

Finally, we tested the between subjects variability and

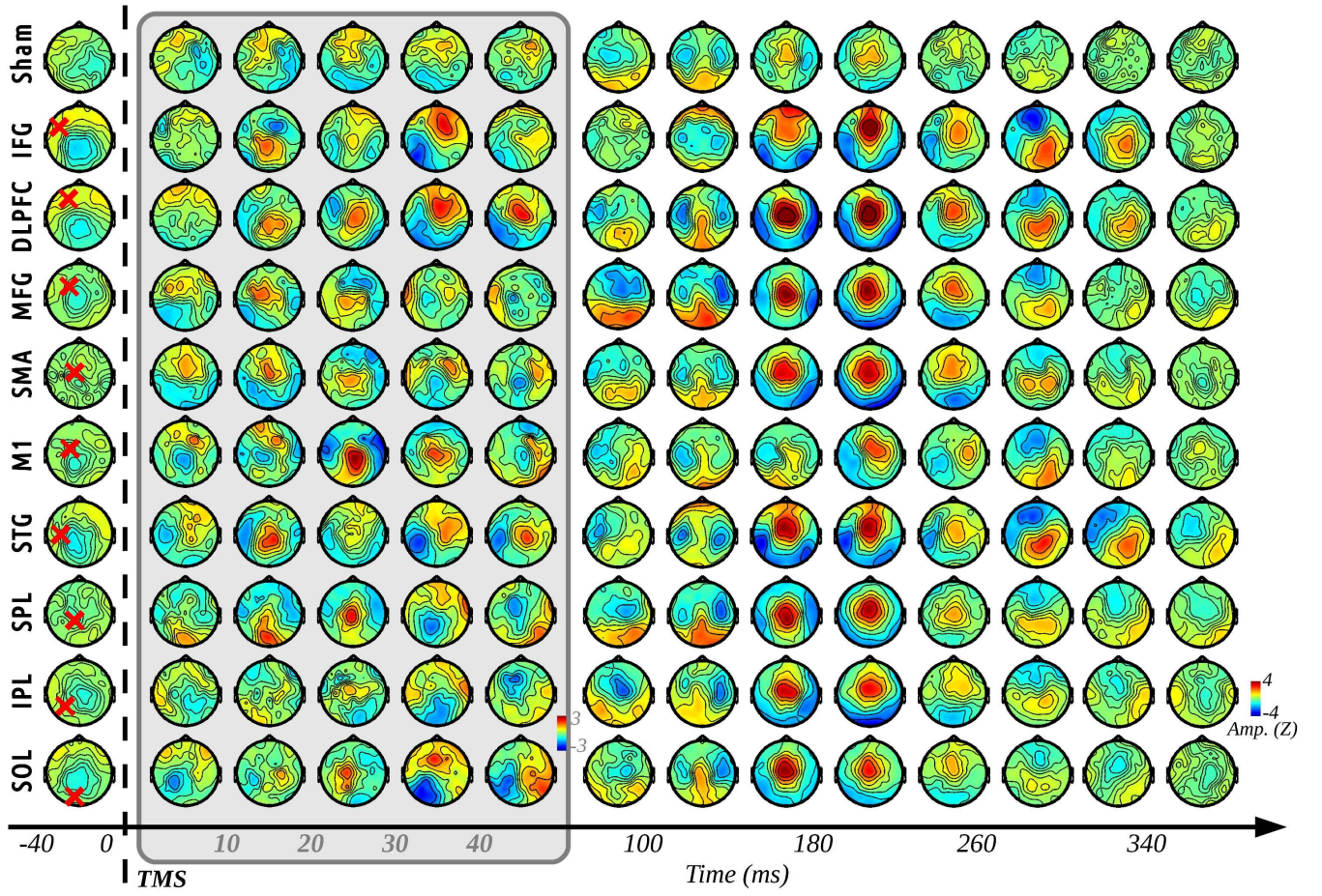


Figure 3: Grand-average TEPs for the stimulation of the left hemisphere. The grey insert emphasizes the earliest components. The z-score limits are -3 to +3 within this period. Topographies were obtained by averaging TEPs within a 40ms time window (10 ms in the grey insert). Red crosses on the left column indicate the stimulation sites

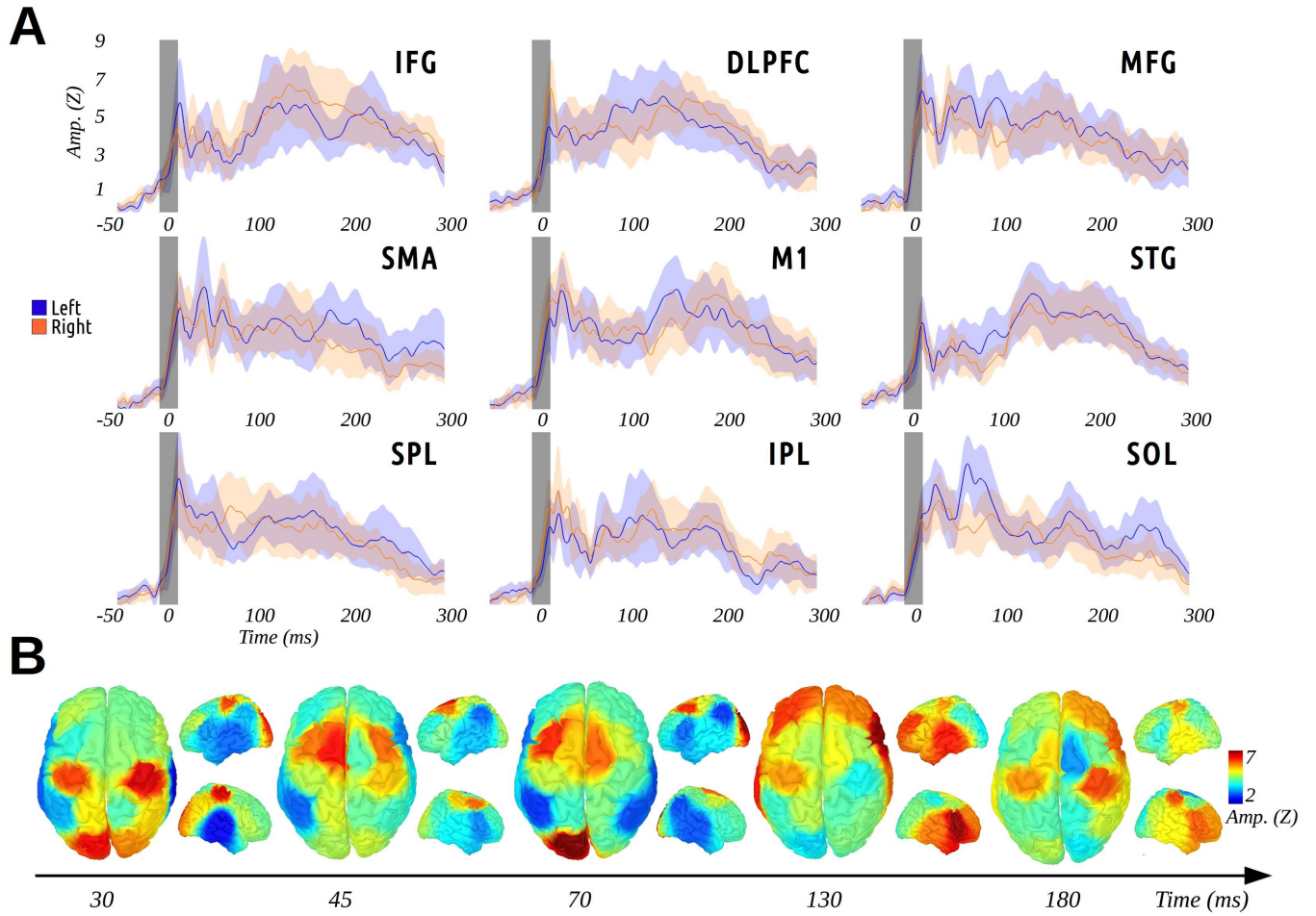


Figure 4: Group average of LSA. A: LSA time series. Colored areas represent the 95% confidence intervals. The grey shadowed area indicates the -5 to +15ms interpolation period due to the TMS artefact. B: LSA maps generated for the 5 time periods presenting the highest overall activity.

reproducibility of this map by computing correlation coefficients between the CE map obtained for all the 22 subjects and CE maps obtained from random subsets of subjects. 200 maps were computed using random groups between 5 and 20 subjects. The correlation and its 95% confidence interval is plotted in Figure 5C for each group sizes. The CE map seems to be highly reproducible ($\rho > 0.9$) for group of 16 and more subjects, while a good score ($\rho > 0.75$) can still be obtained for group of at least 10 subjects.

Spatial clusterization of LSA dynamic properties

A group ICA on LSA time series was performed in order to detect cortical regions sharing common neuronal signatures. Figure 6 shows the first five components that best explained the data variance. The spatial pattern of each component is shown on the left. On the right, the temporal signature of each component is shown using a time-frequency decomposition based on a wavelet transform in order to identify their main frequencies. Interestingly, we could identify networks that were essentially symmetrical. The first component was driven by the SPL and by the STL in a lesser proportion, while a large temporo-parieto-frontal network emerged from the second one. The third component mainly involved frontal areas (right DLPFC and IFG, left MFG). The two primary motor cortex were represented in the fourth component, and a large parieto-occipital cluster composed the fifth component.

Interestingly, each component had a specific dynamical signature. The large parieto-occipital cluster (comp. 5) was associated with a sustained alpha rhythm from 50 to 500 ms after stimulation onset. The two other components involving parietal areas (comp. 1 and 2) were also characterised by a short burst of alpha oscillations between 100 to 300 ms. We could also observe a burst of low and high beta oscillations on the two primary motor cortex (comp. 4), looking like a beta rebound in the 100-250 ms latency. Finally, the frontal cluster (comp.3) shows a low gamma (35 Hz) burst of oscillation at 50 ms. Interestingly, the highest frequency of oscillation of each component seems to be sorted in ascending order from posterior to anterior areas.

4. Discussion

We developed here the first attempt aiming to map the dynamical properties of human cortical microcircuits in a non-invasive and automatic way, using the coupling between robotized TMS and EEG. The results regarding the spatial organization of local microcircuits properties are promising, and could possibly lead to a new way of assessing RSN segregation or functional parcellation of the human superficial cerebral cortex. However, several technical issues have still to be addressed in the TMS-EEG field, that could limit the conclusion of this work. We thus finally present future works that have to be done in order to confirm and develop our findings.

4.1. Protocol feasibility

The 22 recorded subjects went through the whole experimental procedure without any major complications. The mapping in itself can be done in a fast (30 min/hemisphere) and convenient way using a robotized system. However, the whole process remains expensive in terms of time (3h15) and budget, regarding all the different neuroimaging techniques to be used. One of the longest step lies in the TMS compatible EEG cap preparation (about 1h), and further technical improvement of these systems could drastically reduce the duration of our procedure. The mapping procedure is nevertheless operative and can be applied on other group of subjects or patients in the future.

4.2. Spatial organization of local microcircuits properties CE homogeneity

The results showed that the CE of the human brain seems to be spatially heterogeneous, as the amplitude of the local neuronal responses differs among cortical areas 15 to 60 ms after being stimulated. The primary motor cortex is moreover one of the area presenting one of the highest excitability level, especially around 30 ms. As a consequence, our data could question the exclusive use of motor CE as an indicator of the global brain excitability. In particular, stimulating the frontal, temporal or inferior parietal lobes using intensity based on the rMT could lead to a systematic undershooting of the stimulation effect. Furthermore, these maps could be turned into biomarkers of the integrity of the cortical tissues, in the context of strokes for example. It could also be studied in the context of psychiatric diseases, in order to define possible hyper- or hypo-excitability cortical areas.

From the spatial clusterization of LSA dynamics properties...

Far from being randomly organized among cortical targets, the multivariate group analysis of LSA showed the emergence of several organized spatial patterns, like parieto-temporal, parieto-occipital, frontal, or motor networks. By definition, the cortical areas composing these networks thus share common properties regarding the LSA evoked by TMS, like the oscillatory activities of their local neuronal populations. The time frequency analysis revealed that these networks have their own oscillatory signature, in accordance with previous findings in the EEG and TMS-EEG fields [18, 38]. For example, the parieto-occipital network showed a resonant frequency in the alpha band, whereas the motor cortex mainly oscillated in the beta band. As for CE maps, the analysis of these cortical networks and their oscillatory patterns could be turned into biomarkers of their integrity. A recent study supports this idea, by showing that the resonant frequency of the pre-motor area could be modulated in the context of several psychiatric diseases [47].

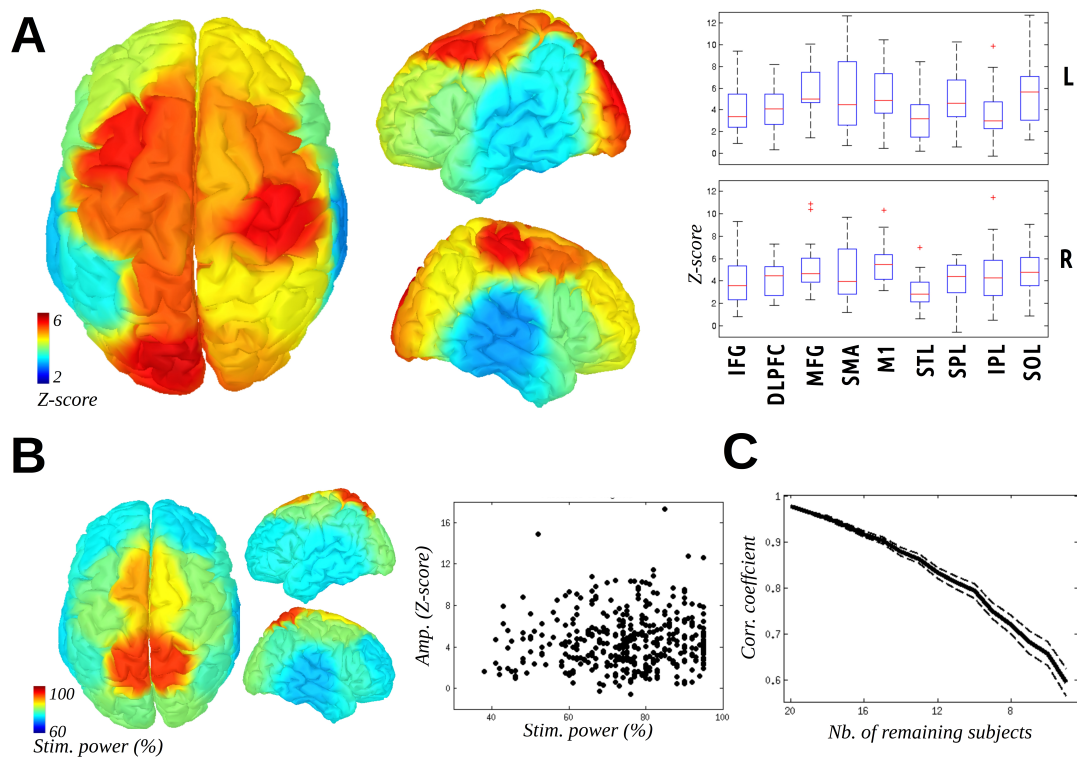


Figure 5: Cortical Excitability map. A, from left to right: CE map, CE level distributions used for this map against cortical areas. B, from left to right: map showing the mean stimulation power used, correlation between CE levels and stimulation powers. C: reproducibility of the CE map regarding the number of subjects used (see text).

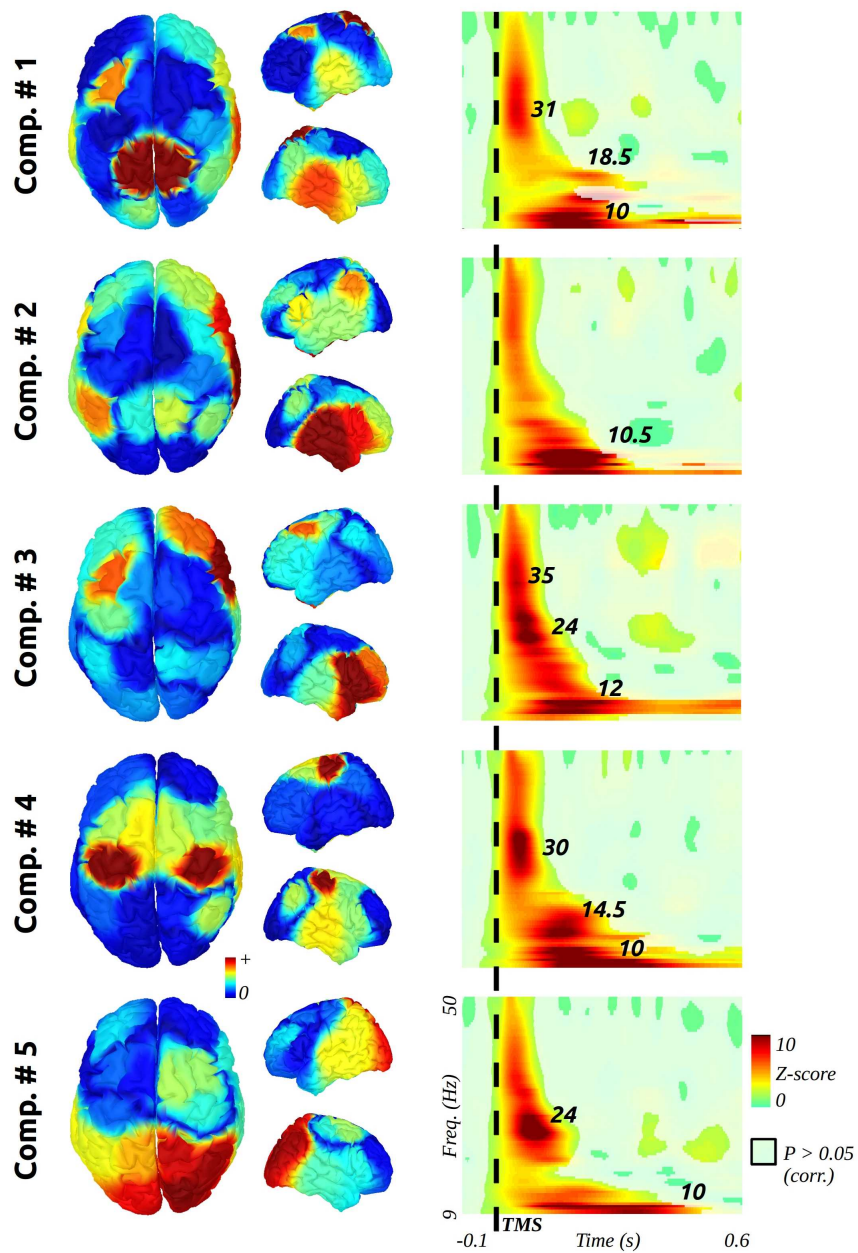


Figure 6: Group ICA decomposition of LSA. ICA components were sorted by the amount of explained variance in descending order from top to bottom. Their topography is shown on the left, and their time-frequency profile on the right. Frequencies corresponding to local maxima of power are indicated in black figures.

...toward a non-invasive functional parcellation method of the human cerebral cortex...

Furthermore, the methodology we developed could be turned into a new non-invasive way to parcel the human superficial cerebral cortex regarding the dynamics of its local neuronal circuits response. Parcellation of the cortex is one of the most studied field in neuroscience since its beginning (ref). The search for precise anatomical boundaries, based on local cytoarchitectural, myeloarchitectural, or else receptoarchitecture specificities, derived from the fact that structure determines function (ref). If this property can be verified on primary areas, it is now commonly agreed that higher cognitive functions rather requires the involvement of complex and widely distributed networks. Moreover, several studies have shown that the connectivity pattern of a cortical area can even induce change in its local cytoarchitecture and neural response dynamics. This is one of the reasons that steered one branch of this field to go from purely anatomical parcellation to functional parcellation. Non-invasive functional parcellation methods, based on in vivo neuroimaging, essentially rely on MRI techniques, such as resting-state (ref), and diffusion imaging - tractography (ref). These methods are able to parcel a defined brain area in respect to a connectivity score, using both functional and/or anatomical connectivity. However, there is only few equivalent based on electrophysiology recordings, although several studies using invasive electrical stimulation have proven that the properties of the neuron electrical response are highly dependent on the intrinsic cytoarchitecture of the stimulated area, in both animals (ref) and humans (ref). Especially, it has been recently showed that the high frequency signatures could reveal different modes of afferents (ref). In the EEG field, cytoarchitecture and parcellation informations mainly served as priors in order to improve source reconstructions (ref).

We believe that combining TMS and EEG would be a possible way to assess functional parcellation, by looking at the differences in dynamic properties of the stimulated areas. They directly rely on local anatomical differences, since different proportion and organization of inhibitory, excitatory and other neuronal microcircuits lead to different patterns of current shape and orientation when being stimulated. For example, our results would support the fact that the primary motor cortex has a very specific anatomical organization, that react in a unique manner to the stimulation. On the other hand, it appears that the superior occipital lobe share common anatomical properties with the inferior and superior parietal lobes, able to generate sustained inhibitory alpha oscillations. However, the spatial resolution of the parcellation presented here is rather coarse, and further studies are needed in order to know the spatial scale limit in segregation that could achieve such a method.

...and a new way to assess resting state networks

Finally, it appears that the networks emerging from this study highly correlate with RSN already found in previous findings involving functional MRI (fMRI) (ref) and more recently magneto-encephalography (MEG) (ref). RSN can be revealed by studying the functional connectivity between cortical areas based on the spontaneous blood oxygen level dependant (BOLD) signal fluctuations (in fMRI) or on phase-amplitude coupling (PAC) synchronizations between low (theta - alpha) and high (gamma) frequencies (in MEG), supposed to support large-scale neural communication. Both techniques reveal that the spontaneous brain activity can be segregated into different RSN, ranging from local sensory-motor networks to large scale ones involving associated areas (ref). This findings highly correlate with our results, regarding the spatial clusterization of LSA (see for example comp # 4 for local motor network, or comp # 2 and 3 for distributed networks). Furthermore, our maps overlap significantly with several RSN found in the MEG study (ref), including in particular a network mainly driven by the bilateral SPL (as for comp # 1), or a right fronto-parietal network (as for comp # 2 and 3). Interestingly, we showed that those networks share some common properties regarding frequency signatures, mainly composed of alpha and low gamma bands. Since RSN segregation in the MEG study is based on PAC between alpha and high gamma bands, our results could reveal the basic oscillatory properties of the local network nodes needed for the large-scale neural communication to occur within the networks. Further studies investigating the ability of TMS to induce high gamma oscillations are however needed to fully support this idea.

4.3. Limitations

Several limitations regarding our work have to be addressed here.

EEG processing

First, there is still a lack of fully data-driven and automatic pipelines for processing EEG data recorded during TMS. In this study, we used the latest methodology described in the literature. Rogasch and al recommends the use of two rounds of ICA in order to filter out artifactual signals. Even if we developed some functions for automatically choosing the components to be rejected, there is still a need for a visual inspection of each of the remaining components. This human factor has to be eliminated as i. it could obviously lies to some induced variability, ii. it requires time and a good experience in EEG signal processing. Auditory and somatosensory evoked potentials due to the sensory feedback of the scalp muscle contractions might also influence the recorded EEG activity. The component found on TEPs at 100 and 200ms could reflect the presence of such remaining artifacts, regarding their overall latency and topography. However, several clues give strong arguments in favor of a real stimulation effect

on the neuronal activity. First, the precise spatial organization of these patterns greatly varies across stimulated areas, and their amplitude are three to four times smaller than those recorded on sham condition. Second, this component has already been found and discussed in numerous studies in TMS-EEG [48, 49]. It has been shown to reflect a neuronal activation generated by the stimulation rather than to a pure auditory artifact. Finally, these components have also been found in intracranial cortico-cortical evoked potentials (CCEPs) after direct electrical stimulation of various areas. These latter components (100, 200 and 280ms) could thus reflect, at least in part, the activation of remote cortical areas connected to the stimulation site. The last limitation lies in the ROIs definition step. ROIs were defined here in a straightforward manner, based on the targets used by the neuronavigation system. New fine modelization of the electrical field induced by TMS (ref) could be used in the future to directly define ROI in a more precise way.

Cortical excitability

We have to stay careful in our conclusion regarding CE homogeneity as we are still blind to the very first components of the evoked neuronal response, due to the signal interpolation of the TMS artifact period (0-15ms). This issue might however be difficult to overcome due to the extremely low SNR generally observed in this time window. Furthermore, the local EEG activity measured within 15-50ms might already contain feedbacks from other intra-hemispheric connections [50], and differences could be due to the connectivity pattern of the stimulated area, rather than to the pure reactivity of its local neuronal population.

We also believe that the definition of cortical excitability, and our way of measuring it, as to be debated. If the definition of motor CE is quite straightforward, i.e. being the stimulation intensity required to activate directly and indirectly pyramidal neurons connected to the spinal track, and easy to observe via the study of MEP, this is (still) not true for other brain areas. As already said earlier, the first reason is based on the difference of their intrinsic cytoarchitecture. Our definition of CE based on the power of the earliest components of the scalp EEG signal could be unable to detect such complex differences, since the EEG signal is the summation of both excitatory and inhibitory post-synaptic potentials [51]. As a matter of fact, two different brain areas could be equally "activated" whereas showing great differences in the power and/or latency of their components, due to their differences in local neuronal population. Secondly, the expected effect of TMS depends on the stimulated area. Again, if the activation of the cortico-spinal track is the expected outcome for M1, we still have to define it for other brain areas. The aim of stimulating frontal or temporal areas may be for example to disturb the process of higher cognitive function sustained on complex network (inhibitory processes, association processes, etc.). The stimulated cortical targets may "only" be entry points for these particular networks.

As a matter of fact, CE level could be defined in that case as the amount of stimulation intensity needed to disturb remote networks. Our data suggest that temporal and frontal areas show their greatest local activity around 130ms. At such latencies, this activity might be the feedback of neuronal communication with distant brain areas activity, as already said before. This may be the expected effect, and the CE level of these stimulated areas might in fact be already reached.

4.4. Future work

Future researches regarding this work first include the mapping of excitatory and inhibitory circuits independently, by using paired-pulse stimulations. The comparison between LSA maps obtained with intra-cortical inhibition and facilitation paired-pulse TMS protocols could help us to overcome the previous limitations regarding the precise nature of the neuronal circuits recorded by EEG during the mapping. Building maps using more points, or different sets of points, and using different coil angles is also one of the future aim, in order to better understand the influence of these parameters on these maps. The spatial resolution of this method used as a functional parcellation technique has also to be tested, regarding the size of the electrical field induced by TMS. Finally, although this work was mainly focused on the neuronal properties of the stimulated local circuits, the recorded data could also give precious information regarding the connectivity of the stimulated areas. Building maps based on the global mean field potential (GMFP) generated by each cortical targets, or based on connectivity analysis made for each target separately, could give new insights regarding the spatial organization of the human brain connectivity.

- [1] E. Wassermann, C. Epstein (Eds.), *The Oxford handbook of transcranial stimulation*, Oxford University Press, 2012.
URL <http://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780198568926.001.0001/oxfordhb-9780198568926>
- [2] T. Kujirai, M. D. Caramia, J. C. Rothwell, B. L. Day, P. D. Thompson, A. Ferbert, S. Wroe, P. Asselman, C. D. Marsden, Corticocortical inhibition in human motor cortex., *The Journal of Physiology* 471 (1) (1993) 501–519. doi:10.1113/jphysiol.1993.sp019912.
URL <http://onlinelibrary.wiley.com/gate1.inist.fr/doi/10.1113/jphysiol.1993.sp019912/abstract>
- [3] N. T. Petersen, H. S. Pyndt, J. B. Nielsen, Investigating human motor control by transcranial magnetic stimulation, *Experimental Brain Research* 152 (1) (2003) 1–16. doi:10.1007/s00221-003-1537-y.
URL <http://link.springer.com/gate1.inist.fr/article/10.1007/s00221-003-1537-y>
- [4] T. Bäumer, S. Schippling, J. Kroeger, S. Zittel, G. Koch, G. Thomalla, J. C. Rothwell, H. R. Siebner, M. Orth, A. Münchau, Inhibitory and facilitatory connectivity from ventral premotor to primary motor cortex in healthy humans at rest – A bifocal TMS study, *Clinical Neurophysiology* 120 (9) (2009) 1724–1731. doi:10.1016/j.clinph.2009.07.035.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245709004593>
- [5] P. Julkunen, J. Ruohonen, S. Säskilähti, L. Säisänen, J. Karhu, Threshold curves for transcranial magnetic stimulation to improve reliability of motor pathway status assessment, *Clinical Neurophysiology* 122 (5) (2011) 975–983.

- doi:10.1016/j.clinph.2010.09.005.
URL <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245710006681>
- [6] M. Sandrini, C. Umiltà, E. Rusconi, The use of transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience: A new synthesis of methodological issues, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 35 (3) (2011) 516–536. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.06.005.
URL <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763410001107>
 - [7] S. Bestmann, E. Feredoes, Combined neurostimulation and neuroimaging in cognitive neuroscience: past, present, and future: Combined neurostimulation and neuroimaging, *Annals of the New York Academy of Sciences* 1296 (1) (2013) 11–30. doi:10.1111/nyas.12110.
URL <http://doi.wiley.com/10.1111/nyas.12110>
 - [8] N. Nevler, E. L. Ash, TMS as a Tool for Examining Cognitive Processing, *Current Neurology and Neuroscience Reports* 15 (8) (2015) 1–11. doi:10.1007/s11910-015-0575-8.
URL <http://link.springer.com/gate1.inist.fr/article/10.1007/s11910-015-0575-8>
 - [9] N. Radhu, D. R. de Jesus, L. N. Ravindran, A. Zanjani, P. B. Fitzgerald, Z. J. Daskalakis, A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders, *Clinical Neurophysiology* doi:10.1016/j.clinph.2013.01.014.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245713000564>
 - [10] N. Freundlieb, S. Philipp, A. Drabik, C. Gerloff, N. D. Forkert, F. C. Hummel, Ipsilesional motor area size correlates with functional recovery after stroke: a 6-month follow-up longitudinal TMS motor mapping study, *Restorative Neurology and Neuroscience* 33 (2) (2015) 221–231. doi:10.3233/RNN-140454.
 - [11] S. Rossi, M. Hallett, P. M. Rossini, A. Pascual-Leone, Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research, *Clinical Neurophysiology* 120 (12) (2009) 2008–2039. doi:10.1016/j.clinph.2009.08.016.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245709005197>
 - [12] J.-P. Lefaucheur, N. André-Obadia, A. Antal, S. S. Ayache, C. Baeken, D. H. Benninger, R. M. Cantello, M. Cincotta, M. de Carvalho, D. De Ridder, H. Devanne, V. Di Lazzaro, S. R. Filipović, F. C. Hummel, S. K. Jääskeläinen, V. K. Kimiskidis, G. Koch, B. Langguth, T. Nyffeler, A. Oliviero, F. Padberg, E. Poulet, S. Rossi, P. M. Rossini, J. C. Rothwell, C. Schönfeldt-Lecuona, H. R. Siebner, C. W. Slotema, C. J. Stagg, J. Valls-Sole, U. Ziemann, W. Paulus, L. Garcia-Larrea, Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), *Clinical Neurophysiology* 125 (11) (2014) 2150–2206. doi:10.1016/j.clinph.2014.05.021.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138824571400296X>
 - [13] L. Säisänen, T. Lohioja, J. Nurkkala, E. Mervaala, J. Karhu, M. Könönen, P. Julkunen, E. Niskanen, N. Danner, T. Hukkanen, Motor potentials evoked by navigated transcranial magnetic stimulation in healthy subjects, *Journal of Clinical Neurophysiology* 25 (6) (2008) 367–372.
URL http://journals.lww.com/clinicalneurophys/Abstract/2008/12000/Motor_Potentials_Evoked_by_Navigated_Transcranial.8.aspx
 - [14] U. Ziemann, J. C. Rothwell, I-waves in motor cortex, *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 17 (4) (2000) 397–405.
 - [15] C. V. Rusu, M. Murakami, U. Ziemann, J. Triesch, A Model of TMS-induced I-waves in Motor Cortex, *Brain Stimulation* 7 (3) (2014) 401–414. doi:10.1016/j.brs.2014.02.009.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1935861X14001077>
 - [16] T. Herbsman, L. Forster, C. Molnar, R. Dougherty, D. Christie, J. Koola, D. Ramsey, P. S. Morgan, D. E. Bohning, M. S. George, Z. Nahas, Motor Threshold in Transcranial Magnetic Stimulation: The Impact of White Matter Fiber Orientation and Skull-to-Cortex Distance, *Human brain mapping* 30 (7) (2009) 2044–2055. doi:10.1002/hbm.20649.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2893589/>
 - [17] F. Awiszus, TMS and threshold hunting, *Supplements to Clinical Neurophysiology* 56 (2003) 13–23.
 - [18] M. Rosanova, A. Casali, V. Bellina, F. Resta, M. Mariotti, M. Massimini, Natural Frequencies of Human Corticothalamic Circuits, *Journal of Neuroscience* 29 (24) (2009) 7679–7685. doi:10.1523/JNEUROSCI.0445-09.2009.
URL <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.0445-09.2009>
 - [19] G. Fuggetta, A. Fiaschi, P. Manganotti, Modulation of cortical oscillatory activities induced by varying single-pulse transcranial magnetic stimulation intensity over the left primary motor area: A combined EEG and TMS study, *NeuroImage* 27 (4) (2005) 896–908. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.05.013.
URL <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811905003289>
 - [20] O. Löfberg, P. Julkunen, P. Tiihonen, A. Pääkkönen, J. Karhu, Repetition suppression in the cortical motor and auditory systems resemble each other – A combined TMS and evoked potential study, *Neuroscience* 243 (2013) 40–45. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.03.060.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452213003151>
 - [21] S. Picazio, D. Veniero, V. Ponzio, C. Caltagirone, J. Gross, G. Thut, G. Koch, Prefrontal Control over Motor Cortex Cycles at Beta Frequency during Movement Inhibition, *Current Biology* 24 (24) (2014) 2940–2945. doi:10.1016/j.cub.2014.10.043.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982214013529>
 - [22] G. Mattavelli, M. Rosanova, A. G. Casali, C. Papagno, L. J. Romero Lauro, Top-down interference and cortical responsiveness in face processing: A TMS-EEG study, *NeuroImage* 76 (2013) 24–32. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.03.020.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913002620>
 - [23] M. Vernet, A.-K. Brem, F. Farzan, A. Pascual-Leone, Synchronous and opposite roles of the parietal and prefrontal cortices in bistable perception: A double-coil TMS-EEG study, *Cortex* 64 (2015) 78–88. doi:10.1016/j.cortex.2014.09.021.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001094521400313X>
 - [24] N. C. Rogasch, Z. J. Daskalakis, P. B. Fitzgerald, Cortical inhibition of distinct mechanisms in the dorsolateral prefrontal cortex is related to working memory performance: A TMS-EEG study, *Cortex* 64 (2015) 68–77. doi:10.1016/j.cortex.2014.10.003.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010945214003165>
 - [25] N. C. Rogasch, P. B. Fitzgerald, Assessing cortical network properties using TMS-EEG, *Human Brain Mapping* 34 (7) (2013) 1652–1669. doi:10.1002/hbm.22016.
URL <http://doi.wiley.com/10.1002/hbm.22016>
 - [26] M. Bortoletto, D. Veniero, G. Thut, C. Miniussi, The contribution of TMS-EEG coregistration in the exploration of the human cortical connectome, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 49 (2015) 114–124. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.12.014.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763414003534>
 - [27] G. Thut, A. Pascual-Leone, A Review of Combined TMS-EEG Studies to Characterize Lasting Effects of Repetitive TMS and Assess Their Usefulness in Cognitive and Clinical Neuroscience, *Brain Topography* 22 (4) (2009) 219–232. doi:10.1007/s10548-009-0115-4.
URL <http://link.springer.com/10.1007/s10548-009-0115-4>
 - [28] N. A. Noh, G. Fuggetta, P. Manganotti, A. Fiaschi, Long Lasting Modulation of Cortical Oscillations after Continuous Theta

- Burst Transcranial Magnetic Stimulation, *PLoS ONE* 7 (4) (2012) e35080. doi:10.1371/journal.pone.0035080.
URL <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0035080>
- [29] A. Woźniak-Kwaśniewska, D. Szekely, P. Aussedat, T. Bougerol, O. David, Changes of oscillatory brain activity induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in healthy subjects, *NeuroImage* 88 (2014) 91–99. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.11.029.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913011336>
- [30] S. Casarotto, L. J. Romero Lauro, V. Bellina, A. G. Casali, M. Rosanova, A. Pigorini, S. Defendi, M. Mariotti, M. Massimini, EEG Responses to TMS Are Sensitive to Changes in the Perturbation Parameters and Repeatable over Time, *PLoS ONE* 5 (4) (2010) e10281. doi:10.1371/journal.pone.0010281.
URL <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0010281>
- [31] C. Bonato, C. Miniussi, P. Rossini, Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: A TMS/EEG co-registration study, *Clinical Neurophysiology* 117 (8) (2006) 1699–1707. doi:10.1016/j.clinph.2006.05.006.
URL <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245706002100>
- [32] Reproducibility of TMS-Evoked EEG responses, *Human Brain Mapping* 30 (4) (2009) 1387–1396. doi:10.1002/hbm.20608.
URL <http://doi.wiley.com/10.1002/hbm.20608>
- [33] H. Mäki, R. J. Ilmoniemi, The relationship between peripheral and early cortical activation induced by transcranial magnetic stimulation, *Neuroscience Letters* 478 (1) (2010) 24–28. doi:10.1016/j.neulet.2010.04.059.
URL <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394010005203>
- [34] F. Ferreri, P. Pasqualetti, S. Määttä, D. Ponzo, F. Ferrarelli, G. Tononi, E. Mervaala, C. Miniussi, P. M. Rossini, Human brain connectivity during single and paired pulse transcranial magnetic stimulation, *NeuroImage* 54 (1) (2011) 90–102. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.07.056.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811910010293>
- [35] N. C. Rogasch, Z. J. Daskalakis, P. B. Fitzgerald, Mechanisms underlying long-interval cortical inhibition in the human motor cortex: a TMS-EEG study, *Journal of Neurophysiology* 109 (1) (2013) 89–98. doi:10.1152/jn.00762.2012.
URL <http://jn.physiology.org.gate1.inist.fr/content/109/1/89>
- [36] I. Premoli, D. Rivolta, S. Espenhahn, N. Castellanos, P. Belardinelli, U. Ziemann, F. Müller-Dahlhaus, Characterization of GABA_B-receptor mediated neurotransmission in the human cortex by paired-pulse TMS-EEG, *NeuroImage* 103 (2014) 152–162. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.09.028.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811914007708>
- [37] I. Premoli, N. Castellanos, D. Rivolta, P. Belardinelli, R. Bajo, C. Zipser, S. Espenhahn, T. Heidegger, F. Müller-Dahlhaus, U. Ziemann, TMS-EEG Signatures of GABAergic Neurotransmission in the Human Cortex, *The Journal of Neuroscience* 34 (16) (2014) 5603–5612. doi:10.1523/JNEUROSCI.5089-13.2014.
URL <http://www.jneurosci.org/content/34/16/5603>
- [38] G. Thut, D. Veniero, V. Romei, C. Miniussi, P. Schyns, J. Gross, Rhythmic TMS Causes Local Entrainment of Natural Oscillatory Signatures, *Current Biology* 21 (14) (2011) 1176–1185. doi:10.1016/j.cub.2011.05.049.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982211006075>
- [39] F. Cona, M. Zavaglia, M. Massimini, M. Rosanova, M. Ursino, A neural mass model of interconnected regions simulates rhythm propagation observed via TMS-EEG, *NeuroImage* 57 (3) (2011) 1045–1058. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.05.007.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811911004952>
- [40] R. Ginhoux, P. Renaud, L. Zorn, L. Goffin, B. Bayle, J. Foucher, J. Lamy, J. P. Armspach, M. de Mathelin, A custom robot for Transcranial Magnetic Stimulation: first assessment on healthy subjects, Conference proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference 2013 (2013) 5352–5355. doi:10.1109/EMBC.2013.6610758.
- [41] M. G. Stokes, C. D. Chambers, I. C. Gould, T. English, E. McNaught, O. McDonald, J. B. Mattingley, Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation, *Clinical Neurophysiology* 118 (7) (2007) 1617–1625. doi:10.1016/j.clinph.2007.04.004.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245707001575>
- [42] R. Oostenveld, P. Fries, E. Maris, J.-M. Schoffelen, FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data, *Computational Intelligence and Neuroscience* 2011 (2011) 156869. doi:10.1155/2011/156869.
- [43] F. Tadel, S. Baillet, J. C. Mosher, D. Pantazis, R. M. Leahy, Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis, *Computational Intelligence and Neuroscience* 2011. doi:10.1155/2011/879716.
URL <http://www.hindawi.com/journals/cin/2011/879716/abs/>
- [44] N. C. Rogasch, R. H. Thomson, F. Farzan, B. M. Fitzgibbon, N. W. Bailey, J. C. Hernandez-Pavon, Z. J. Daskalakis, P. B. Fitzgerald, Removing artefacts from TMS-EEG recordings using independent component analysis: Importance for assessing prefrontal and motor cortex network properties, *NeuroImage* 101 (2014) 425–439. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.07.037.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381191400620X>
- [45] M. Reuter, N. J. Schmansky, H. D. Rosas, B. Fischl, Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis, *NeuroImage* 61 (4) (2012) 1402–1418. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.02.084.
- [46] A. Gramfort, T. Papadopoulos, E. Olivi, M. Clerc, OpenMEEG: opensource software for quasistatic bioelectromagnetics, *Biomedical Engineering Online* 9 (2010) 45. doi:10.1186/1475-925X-9-45.
- [47] P. Canali, S. Sarasso, M. Rosanova, S. Casarotto, G. Sferrazza-Papa, O. Gosseries, M. Fecchio, M. Massimini, M. Mariotti, R. Cavallaro, E. Smeraldi, C. Colombo, F. Benedetti, Shared reduction of oscillatory natural frequencies in bipolar disorder, major depressive disorder and schizophrenia, *Journal of Affective Disorders* 184 (2015) 111–115. doi:10.1016/j.jad.2015.05.043.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032715003493>
- [48] E. M. Braack, C. C. Vos, M. J. A. M. Putten, Masking the Auditory Evoked Potential in TMS-EEG: A Comparison of Various Methods, *Brain Topography* doi:10.1007/s10548-013-0312-z.
URL <http://link.springer.com/10.1007/s10548-013-0312-z>
- [49] S. W. Chung, N. C. Rogasch, K. E. Hoy, P. B. Fitzgerald, Measuring Brain Stimulation Induced Changes in Cortical Properties Using TMS-EEG, *Brain Stimulation* doi:10.1016/j.brs.2015.07.029.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1935861X15010542>
- [50] D. Veniero, M. Bortoletto, C. Miniussi, On the challenge of measuring direct cortical reactivity by TMS-EEG, *Brain Stimulation* doi:10.1016/j.brs.2014.05.009.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1935861X1400179X>
- [51] P. L. Nunez, R. Srinivasan, *Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG*, Oxford University Press, 2006.

Conclusion Générale

La dépression et le trouble bipolaire sont des pathologies invalidantes et chroniques constituant un problème de santé publique majeur. La dépression sera en 2020 la deuxième cause de handicap mondial et de mort prématurée, après les troubles cardiovasculaires (Ferrari et al., 2013). Le trouble bipolaire est actuellement considéré comme la sixième cause de handicap mondial par année de vie dans la population des 15 à 44 ans (Geoffroy et al., 2014). La recherche de biomarqueurs est dorénavant une des priorités de recherche en psychiatrie (NIMH Strategic Plan for Research, 2014) pour aider au diagnostic, ce qui est un enjeu majeur dans le cadre des troubles bipolaires où, comme nous l'avons vu, le délai pour la pose du diagnostic adéquat peut prendre jusqu'à dix ans ; puis pour objectiver la réponse clinique et donc évaluer l'efficacité des traitements, notamment par rTMS. Déterminer le plus tôt possible si un traitement est efficace est également un enjeu très important pour une meilleure prise en charge des patients.

Si l'étude des performances saccadiques apparaît être un outil précieux apportant nombre de renseignements pour caractériser en termes de trait ou de variation/évolution d'état les troubles de l'humeur, il semble qu'il n'en soit pas de même pour les mesures d'excitabilité corticale. Il est possible que l'excitabilité corticale, telle qu'elle est actuellement déterminée, ne soit pas un marqueur pertinent car centrée sur la neurotransmission du cortex moteur, alors que comme nous l'avons vu, la neurotransmission déficitaire dans les troubles de l'humeur concerne primordialement des structures plus frontales comme le cortex préfrontal dorso-latéral. Il paraît alors plus judicieux d'effectuer les mesures d'excitabilité corticale sur le cortex préfrontal dorso-latéral en utilisant, par exemple, le couplage TMS-EEG, comme détaillé dans la partie discussion générale. Ce type d'approche est à affiner, en introduisant comme pour l'excitabilité corticale classique, des mesures de type SICI / ICF via des stimulations paired-pulses. Il y a là un vaste champ d'investigations vierge à développer, scientifiquement nécessaire pour la recherche fondamentale comme pour la recherche clinique.

En parallèle de la réflexion sur la nature / l'opérationnalisation des mesures d'excitabilité corticale dans le cadre des troubles de l'humeur, doit être pensé et davantage exploré le

phénomène de « state-dependency », i.e. le fait que la stimulation TMS dépende de l'état neurocognitif du sujet au moment de la stimulation, avec semble-t-il un principe de type « weaker-take-all ». Lier « la réponse du sujet au stimulus » à son « état intérieur » est une idée ancienne, largement démontrée en physiologie et en psychologie expérimentale. Mais cette interaction prend une actualité nouvelle avec le paradigme TMS qui permet de manipuler explicitement, in vivo, l'activité cérébrale des personnes. Dans la théorie psychophysique de la détection du signal, les variations d'état du sujet sont entendues comme un bruit (souvent gaussien) qu'annihile la répétition des mesures. Peut-être en est-il de même pour les mesures d'excitabilité corticale, qu'il faudrait alors largement répéter. Mais, notamment dans le cadre clinique des troubles d'humeur, l'état du sujet à l'instant 't' peut ne pas varier aléatoirement, peut se fixer dans un registre neuro-cognitivo-émotionnel susceptible de modérer la réponse à la stimulation. Etudier quelles (et comment les) attitudes cognitivo-émotionnelles au sens large du terme sont susceptibles de modifier l'excitabilité corticale ouvre, là encore, un champ de recherches encore peu exploré, intrigant, mais probablement peu aisé à investiguer du fait de conditions contrôles pas toujours évidentes à opérationnaliser (c'était par exemple le cas dans notre projet d'expérience sur les états de conscience). Ce champ de recherche n'est pas limité à l'excitabilité corticale, car s'il n'est pas qu'un bruit aléatoire, le phénomène « state-dependency » peut influencer sur la neuromodulation censée être induite par la TMS répétée (rTMS). Savoir si l'on peut arriver, par méthode psychologique ou par pré-neurostimulation, à conditionner (mettre dans un certain état) le cerveau pour optimiser la neurostimulation thérapeutique reste une question (d'intérêt pour la clinique) totalement ouverte, qui probablement doit s'accompagner d'une réflexion éthique.

Concernant la rTMS, nous avons vu que son efficacité comme traitement des troubles de l'humeur, restait modérée. Hormis le choix des paramètres de stimulations, le phénomène de « state-dependency », susceptibles d'induire cette modulation, le modèle théorique actuellement utilisé doit être interrogé. Ce modèle est basé sur la réactivité du cortex moteur qui, comme nous l'avons vu dans l'expérience TMS-EEG (discussion générale), diffère grandement (notamment en termes de réseaux de propagation) de celui des autres cortex, et notamment du CPFDL. Modéliser, pour pouvoir la spécifier, l'impact de la neuromodulation rTMS selon la cible corticale visée est une nécessité majeure pour lever l'empirisme qui règne actuellement en thérapeutique rTMS.

Pour conclure, la recherche basée sur la stimulation magnétique transcrânienne dans les troubles de l'humeur est une technique encore récente dont on ne connaît qu'une infime partie. De nombreuses études doivent être encore menées afin d'apporter fiabilité et robustesse à l'utilisation de cette technique naissante et prometteuse.

Références bibliographiques

- Abbruzzese, G., Assini, a., Buccolieri, a., Marchese, R., & Trompetto, C. (1999). Changes of intracortical inhibition during motor imagery in human subjects. *Neuroscience Letters*, 263(2-3), 113–116. [http://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00120-2](http://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00120-2)
- Abdallah, C. G., Jackowski, A., Sato, J. R., Mao, X., Kang, G., Cheema, R., ... Shungu, D. C. (2015). Prefrontal cortical GABA abnormalities are associated with reduced hippocampal volume in major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 25(8), 1082–1090. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.025>
- Abou-Saleh, M. T., Al Suhaili, A. R., Karim, L., Prais, V., & Hamdi, E. (1999). Single photon emission tomography with 99m Tc-HMPAO in Arab patients with depression. *Journal of Affective Disorders*, 55(2-3), 115–123. [http://doi.org/10.1016/S0165-0327\(98\)00209-2](http://doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00209-2)
- Ahdab, R., Ayache, S. S., Brugières, P., Goujon, C., & Lefaucheur, J.-P. (2010). Comparison of “standard” and “navigated” procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*, 40(1), 27–36. <http://doi.org/10.1016/j.neucli.2010.01.001>
- Altshuler, L., Bartzokis, G., Grieder, T., Curran, J., & Mintz, J. (1998). Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: An MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Archives of General Psychiatry*, 55(7), 663–664.
- Amassian, V. E., Cracco, R. Q., Maccabee, P. J., Cracco, J. B., Rudell, a, & Eberle, L. (1989). Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 74(6), 458–462. [http://doi.org/10.1016/0168-5597\(89\)90036-1](http://doi.org/10.1016/0168-5597(89)90036-1)
- Anand, A., Li, Y., Wang, Y., Wu, J., Gao, S., Bukhari, L., ... Lowe, M. J. (2005). Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: A functional magnetic resonance study. *Biological Psychiatry*, 57(10), 1079–1088. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.02.021>
- Arai, N., Okabe, S., Furubayashi, T., Terao, Y., Yuasa, K., & Ugawa, Y. (2005). Comparison between short train, monophasic and biphasic repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 116(3), 605–613. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.09.020>
- Arnone, D., McIntosh, A., Chandra, P., & Ebmeier, K. (2008). Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in bipolar disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118(5), 357–362. <http://doi.org/DOI: 10.1111/j.1600-0447.2008.01229.x>
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & Van Os, J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 38(6), 771–785.

- Ashbridge, E., Walsh, V., & Cowey, A. (1997). Temporal aspects of visual search studied by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia*, 35(8), 1121–1131. [http://doi.org/doi:10.1016/S0028-3932\(97\)00003-1](http://doi.org/doi:10.1016/S0028-3932(97)00003-1)
- Atmaca, M., Ozdemir, H., & Yildirim, H. (2007). Corpus callosum areas in first-episode patients with bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 37(5), 699–704. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1017/S0033291706009743>
- Avenanti, A., Buetti, D., Galati, G., & Aglioti, S. M. (2005). Transcranial magnetic stimulation highlights the sensorimotor side of empathy for pain. *Nature Neuroscience*, 8(7), 955–960. <http://doi.org/10.1038/nn1481>
- Avenanti, A., Minio-Paluello, I., Bufalari, I., & Aglioti, S. M. (2009). The pain of a model in the personality of an onlooker: Influence of state-reactivity and personality traits on embodied empathy for pain. *NeuroImage*, 44(1), 275–283. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.001>
- Awiszus, F., & Borckardt, J. (2011). TMS Motor Threshold Assessment Tool.
- Bajbouj, M., Brakemeier, E.-L., Schubert, F., Lang, U. E., Neu, P., Schindowski, C., & Danker-Hopfe, H. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex and cortical excitability in patients with major depressive disorder. *Experimental Neurology*, 196(2), 332–338. <http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.08.008>
- Balas, R., Sweklej, J., Pochwatko, G., & Godlewska, M. (2012). On the influence of affective states on intuitive coherence judgements. *Cognition & Emotion*, 26(2), 312–320. <http://doi.org/10.1080/02699931.2011.568050>
- Barker, A., Jalinous, R., & Freeston, I. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, 325(8437), 1106–1107.
- Bäumer, T., Bock, F., Koch, G., Lange, R., Rothwell, J. C., Siebner, H. R., & Münchau, A. (2006). Magnetic stimulation of human premotor or motor cortex produces interhemispheric facilitation through distinct pathways. *The Journal of Physiology*, 572(Pt 3), 857–868. <http://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.104901>
- Baxter, L., Schwartz, J., Phelps, M., Mazziotta, J., Guze, B., Selin, C., ... Sumida, R. (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Archives of General Psychiatry*, 46(3), 243–250. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810030049007>
- Beauregard, M., Paquette, V., & Levesque, J. (2006). Dysfunction in the neural circuitry of emotional self-regulation in major depressive disorder. *NeuroReport*, 17(8), 843–846. <http://doi.org/10.1097/01.wnr.0000220132.32091.9f>
- Beckers, G., & Zeki, S. (1995). The consequences of inactivating areas V1 and V5 on visual motion perception. *Brain*, 118(1), 49–60.

- Bench, C., Frackowiak, R., & Dolan, R. (1995). Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychological Medicine*, 25(2), 247–261.
- Berardelli, a., Inghilleri, M., Rothwell, J. C., Romeo, S., Currà, a., Gilio, F., ... Manfredi, M. (1998). Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Experimental Brain Research*, 122(1), 79–84. <http://doi.org/10.1007/s002210050493>
- Berardelli, A., Inghilleri, M., Cruccu, G., & Manfredi, M. (1990). Descending volleys after electrical and magnetic transcranial stimulation in man. *Neuroscience Letters*, 112, 54–58.
- Beynel, L., Chauvin, A., Guyader, N., Harquel, S., Bougerol, T., Szekely, D., & Marendaz, C. (2014). What saccadic eye movements tell us about TMS-induced neuromodulation of the DLPFC and mood changes: a pilot study in bipolar disorders. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 8(65). <http://doi.org/10.3389/fnint.2014.00065>
- Bhagwagar, Z., Wylezinska, M., Jezard, P., Evans, J., Ashworth, F., Sule, A., ... Cowen, P. (2007). Reduction in occipital cortex γ -aminobutyric acid concentrations in medication-free recovered unipolar depressed and bipolar subjects. *Biological Psychiatry*, 61(6), 806–812. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.048>
- Bickford, R., Fortesque, G., & Swenson, M. (1987). Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magneto-electrical technique. *Neurosurgery*, 20(1), 110–116. <http://doi.org/DOI: 10.1097/00006123-198701000-00025>
- Bickford, R., & Fremming, B. (1965). Neural stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. *6th International Conference Medical Electronical Biological Engineering*.
- Biver, F., Goldman, S., Delvenne, W., Maertelaer, V. De, Hubain, P., Mendlewicz, J., & Lotstra, F. (1994). Frontal and Parietal Metabolic Disturbance in unipolar Depression. *Biological Psychiatry*, 36(6), 381–388.
- Bondolfi, G., Jermann, F., Rouget, B. W., Gex-Fabry, M., McQuillan, a., Dupont-Willemin, a., ... Nguyen, C. (2010). Self- and clinician-rated Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale: Evaluation in clinical practice. *Journal of Affective Disorders*, 121(3), 268–272. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.037>
- Bonnard, M., Camus, M., de Graaf, J., & Pailhous, J. (2003). Direct evidence for a binding between cognitive and motor functions in humans: a TMS study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(8), 1207–1216. <http://doi.org/10.1162/089892903322598157>
- Borkowska, A., & Rybakowski, J. K. (2001). Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disorders*, 3(2), 88–94. <http://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2001.030207.x>

- Boy, F., Evans, C. J., Edden, R. a. E., Lawrence, A. D., Singh, K. D., Husain, M., & Sumner, P. (2011). Dorsolateral Prefrontal γ -Aminobutyric Acid in Men Predicts Individual Differences in Rash Impulsivity. *Biological Psychiatry*, 70(9), 866–872. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.05.030>
- Boyd, S., Rothwell, J., Cowan, J., Webb, P., Morely, T., Asselman, P., & Marsden, C. (1986). A method of monitoring function in corticospinal pathways during scoliosis surgery with a note on motor conduction velocities. *Journal of Neurology*, 49, 251–257.
- Brambilla, P., Harenski, K., Nicoletti, M., Sassi, R. B., Mallinger, A. G., Frank, E., ... Soares, J. C. (2003). MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*, 37(4), 287–295. [http://doi.org/10.1016/S0022-3956\(03\)00024-4](http://doi.org/10.1016/S0022-3956(03)00024-4)
- Brambilla, P., Nicoletti, M., Sassi, R. B., Mallinger, a G., Frank, E., Keshavan, M. S., & Soares, J. C. (2004). Corpus callosum signal intensity in patients with bipolar and unipolar disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(2), 221–5. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2002.002014>
- Braun, D., Weber, H., Mergner, T., & Schulte-Mönting, J. (1992). Saccadic reaction times in patients with frontal and parietal lesions. *Brain : A Journal of Neurology*, 115 (Pt 5, 1359–1386.
- Brighina, F., Piazza, A., Daniele, O., & Fierro, B. (2002). Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: Effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, 145(2), 177–181. <http://doi.org/10.1007/s00221-002-1096-7>
- Brody, A. L., Saxena, S., Mandelkern, M. a., Fairbanks, L. a., Ho, M. L., & Baxter, L. R. (2001). Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 50(3), 171–178. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01117-9](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01117-9)
- Buch, E. R., Mars, R. B., Boorman, E. D., & Rushworth, M. F. S. (2010). A network centered on ventral premotor cortex exerts both facilitatory and inhibitory control over primary motor cortex during action reprogramming. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(4), 1395–1401. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4882-09.2010>
- Buchsbaum, M., Wu, J., DeLisi, L., Holcomb, H., Kessler, R., Johnson, J., ... Post, R. (1986). Frontal cortex and basal ganglia metabolic rates assessed by positron emission tomography with [18 F] 2-deoxyglucose in affective illness. *Journal of Affective Disorders*, 10(2), 137–152.
- Burke, D., Hicks, R., Gandevia, S., Stephen, J., Woodforth, I., & Crawford, M. (1993). Direct comparison of corticospinal volleys in human subjects to transcranial magnetic and electrical stimulation. *Journal of Physiology*, 470, 383–393.

- Bylsma, L. M., Morris, B. H., & Rottenberg, J. (2008). A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. *Clinical Psychology Review*, 28(4), 676–691. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.10.001>
- Calancie, B., Nordin, M., Wallin, U., & Hagbarth, K. (1987). Motor-unit responses in human wrist flexor and extensor muscles to transcranial cortical stimuli. *Journal of Neurophysiology*, 58, 1168–1185.
- Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C., & MacQueen, G. M. (2004). Lower Hippocampal Volume in Patients Suffering from depression: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 161(4), 598–607. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.598>
- Canli, T., Desmond, J. E., Zhao, Z., Glover, G., & Gabrieli, J. D. (1998). Hemispheric asymmetry for emotional stimuli detected with fMRI. *Neuroreport*, 9(14), 3233–3239. <http://doi.org/10.1097/00001756-199810050-00019>
- Carvalho, N., Noiret, N., Vandell, P., Monnin, J., Chopard, G., & Laurent, E. (2014). Saccadic eye movements in depressed elderly patients. *PLoS ONE*, 9(8), 2–8. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0105355>
- Casey, B. J., Forman, S. D., Franzen, P., Berkowitz, a, Braver, T. S., Nystrom, L. E., ... Noll, D. C. (2001). Sensitivity of prefrontal cortex to changes in target probability: a functional MRI study. *Human Brain Mapping*, 13(1), 26–33. <http://doi.org/10.1002/hbm.1022>
- Cattaneo, Z., Rota, F., Vecchi, T., & Silvanto, J. (2008). Using state-dependency of transcranial magnetic stimulation (TMS) to investigate letter selectivity in the left posterior parietal cortex: A comparison of TMS-priming and TMS-adaptation paradigms. *European Journal of Neuroscience*, 28(9), 1924–1929. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06466.x>
- Cattaneo, Z., & Silvanto, J. (2008). Investigating visual motion perception using the transcranial magnetic stimulation-adaptation paradigm. *Neuroreport*, 19(14), 1423–1427. <http://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32830e0025>
- Chauvin, A., Guyader, N., Braun, M.-N., Quetard, B., & Marendaz, C. (2011). Reliability and sensitivity of anti saccade in a block versus mixed paradigm. *Journal of Vision*, 11(11), 551–551. <http://doi.org/10.1167/11.11.551>
- Chen, R.-S., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 48(5), 1398–403. <http://doi.org/10.1212/WNL.48.5.1398>
- Chistyakov, A. V., Rubicsek, O., Kaplan, B., Zaaroor, M., & Klein, E. (2010). Safety, tolerability and preliminary evidence for antidepressant efficacy of theta-burst transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium*

- Chung, S. W., Hoy, K. E., & Fitzgerald, P. B. (2015). THETA-BURST STIMULATION : A NEW FORM OF TMS, 32, 182–192. <http://doi.org/10.1002/da.22335>
- Claus, D., Weis, M., Jahnke, U., Plewe, a., & Brunholz, C. (1992). Corticospinal conduction studied with magnetic double stimulation in the intact human. *Journal of the Neurological Sciences*, 111(2), 180–188. [http://doi.org/10.1016/0022-510X\(92\)90066-T](http://doi.org/10.1016/0022-510X(92)90066-T)
- Clementz, B., McDowell, J., & Zisook, S. (1994). Saccadic system functioning among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *Journal of Abnormal Psychology*, 103(2), 277.
- Coffman, J., Bornstein, R., Olson, S., Schwarzkopf, S., & Nasrallah, H. (1990). Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 27(11), 1188–1196. [http://doi.org/doi:10.1016/0006-3223\(90\)90416-Y](http://doi.org/doi:10.1016/0006-3223(90)90416-Y)
- Counter, S., & Borg, E. (1992). Analysis of the coil generated impulse noise in extracranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 85(4), 280–288.
- Crawford, T., Haeger, B., Kennard, C., Reveley, M., & Henderson, L. (1995). Saccadic abnormalities in psychotic patients. The role of neuroleptic treatment. *Psychological Medicine*, 25(3), 473–483.
- Crevits, L., Van Den Abbeele, D., Audenaert, K., Goethals, M., & Dierick, M. (2005). Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on saccades in depression: A pilot study. *Psychiatry Research*, 135(2), 113–119. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2003.10.008>
- Curtis, C., Calkins, M., & Iacono, W. (2001). Saccadic disinhibition in schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *Experimental Brain Research*, 137(2), 228–236.
- D'Arsonval, A. (1896). Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *CR Soc Biol*, 2, 450–451.
- Dayan, E., Censor, N., Buch, E. R., Sandrini, M., & Cohen, L. G. (2013). Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nature Neuroscience*, 16(7), 838–44. <http://doi.org/10.1038/nn.3422>
- De Lissnyder, E., Derakshan, N., De Raedt, R., & Koster, E. H. W. (2011). Depressive symptoms and cognitive control in a mixed antisaccade task: Specific effects of depressive rumination. *Cognition & Emotion*, 25(5), 886–897. <http://doi.org/10.1080/02699931.2010.514711>
- Deckersbach, T., Dougherty, D. D., Savage, C., McMurrich, S., Fischman, A. J., Nierenberg, A., ... Rauch, S. L. (2006). Impaired recruitment of the dorsolateral prefrontal cortex and

- hippocampus during encoding in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 59(2), 138–146. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.030>
- Dell'Osso, B., Camuri, G., Castellano, F., Vecchi, V., Benedetti, M., Bortolussi, S., & Altamura, A. C. (2011). Meta-Review of Metanalytic Studies with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Major Depression. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, 7, 167–177.
- Dell'Osso, B., Mundo, E., D'Urso, N., Pozzoli, S., Buoli, M., Ciabatti, M. T., ... Altamura, a. C. (2009). Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression. *Bipolar Disorders*, 11(1), 76–81. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00651.x>
- Derakshan, N., Salt, M., & Koster, E. H. W. (2009). Attentional control in dysphoria: An investigation using the antisaccade task. *Biological Psychology*, 80(2), 251–255. <http://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2008.09.005>
- Di Lazzaro, V., Oliviero, a., Mazzone, P., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., ... Rothwell, J. (2002). Short-term reduction of intracortical inhibition in the human motor cortex induced by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, 147(1), 108–113. <http://doi.org/10.1007/s00221-002-1223-5>
- Di Lazzaro, V., Oliviero, a., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., Mazzone, P., ... Rothwell, J. C. (2004). The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clinical Neurophysiology*, 115(2), 255–266. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.10.009>
- Di Lazzaro, V., Pilato, F., Saturno, E., Oliviero, a, Dileone, M., Mazzone, P., ... Rothwell, J. C. (2005). Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 565(Pt 3), 945–950. <http://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.087288>
- Dolberg, O., Dannon, P., Schreiber, S., & Grunhaus, L. (2002). Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. *Bipolar Disorders*, 4(Suppl 1), 94–95.
- Done, D., & Frith, C. (1989). Automatic and strategic volitional saccadic eye movements in psychotic patients. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, 239(1), 27–32.
- Drevets, W., Bogers, W., & Raichle, M. (2002). Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment using PET measures of regional glucose metabolism. *European Neuropsychopharmacology*, 12(6), 527–544. [http://doi.org/doi:10.1016/S0924-977X\(02\)00102-5](http://doi.org/doi:10.1016/S0924-977X(02)00102-5)
- Drevets, W. C., Videen, T. O., Price, J. L., Preskorn, S. H., Carmichael, S. T., & Raichle, M. E. (1992). A functional anatomical study of unipolar depression. *The Journal of*

- Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 12(9), 3628–41.
<http://doi.org/0270-6474/92/123628-14>
- Drevets, W., Price, J., Simpson, J., Todd, R., Reich, T., Vannier, M., & Raichle, M. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 824–827.
- Drevets, W., Savitz, J., & Trimble, M. (2008). The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectrums*, 13(8), 663–681.
<http://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.08.021.Secreted>
- Dunn, R. T., Kimbrell, T. a, Ketter, T. a, Frye, M. a, Willis, M. W., Luckenbaugh, D. a, & Post, R. M. (2002). Principal components of the Beck Depression Inventory and regional cerebral metabolism in unipolar and bipolar depression. *Biol Psychiatry*, 51(5), 387–399.
<http://doi.org/S0006322301012446> [pii]
- Dyckman, K. a., & McDowell, J. E. (2005). Behavioral plasticity of antisaccade performance following daily practice. *Experimental Brain Research*, 162(1), 63–69.
<http://doi.org/10.1007/s00221-004-2105-9>
- Elkington, P., Kerr, G., & Stein, J. (1992). The effect of electromagnetic stimulation of the posterior parietal cortex on eye movements. *Eye*, 6 (Pt 5), 510–4.
<http://doi.org/10.1038/eye.1992.108>
- Ettinger, U., Ffytche, D. H., Kumari, V., Kathmann, N., Reuter, B., Zelaya, F., & Williams, S. C. R. (2008). Decomposing the neural correlates of antisaccade eye movements using event-related fmri. *Cerebral Cortex*, 18(5), 1148–1159.
<http://doi.org/10.1093/cercor/bhm147>
- Fadiga, L., Fogassi, L., Pavesi, G., & Rizzolatti, G. (1995). Motor facilitation during action observation: a magnetic stimulation study. *Journal of Neurophysiology*, 73(6), 2608–11.
Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7666169>
- Fales, C. L., Barch, D. M., Rundle, M. M., Mintun, M. A., Mathews, J., Snyder, A. Z., & Sheline, Y. I. (2009). Antidepressant treatment normalizes hypoactivity in dorsolateral prefrontal cortex during emotional interference processing in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 112(1-3), 206–211.
<http://doi.org/10.1016/j.jad.2008.04.027.Antidepressant>
- Fecteau, S., Pascual-Leone, A., & Théoret, H. (2008). Psychopathy and the mirror neuron system: Preliminary findings from a non-psychiatric sample. *Psychiatry Research*, 160(2), 137–144. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.08.022>
- Ferbert, A., Priori, A., Rothwell, J., Day, B., Colebatch, J., & Marsden, C. (1992). Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *Journal of Physiology*, 453, 525–546.
- Fernandez, E., Alfaro, a, Tormos, J. ., Climent, R., Martínez, M., Vilanova, H., ... Pascual-Leone, a. (2002). Mapping of the human visual cortex using image-guided transcranial

- magnetic stimulation. *Brain Research Protocols*, 10(2), 115–124. [http://doi.org/10.1016/S1385-299X\(02\)00189-7](http://doi.org/10.1016/S1385-299X(02)00189-7)
- Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J. L., ... Whiteford, H. a. (2013). Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Medicine*, 10(11). <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001547>
- Fisher, R. J., Nakamura, Y., Bestmann, S., Rothwell, J. C., & Bostock, H. (2002). Two phases of intracortical inhibition revealed by transcranial magnetic threshold tracking. *Experimental Brain Research*, 143(2), 240–248. <http://doi.org/10.1007/s00221-001-0988-2>
- Fitzgerald, P. B., Benitez, J., Oxley, T., Daskalakis, J. Z., de Castella, A. R., & Kulkarni, J. (2005). A study of the effects of lorazepam and dextromethorphan on the response to cortical 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport*, 16(13), 1525–1528. <http://doi.org/10.1097/01.wnr.0000177005.14108.f1>
- Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Daskalakis, Z. J., Chen, R., & Kulkarni, J. (2002). Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clinical Neurophysiology*, 113(7), 1136–1141. [http://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00145-1](http://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00145-1)
- Fitzgerald, P. B., Srithiran, A., Benitez, J., Daskalakis, Z. Z., Oxley, T. J., Kulkarni, J., & Egan, G. F. (2008). An fMRI study of prefrontal brain activation during multiple tasks in patients with major depressive disorder. *Human Brain Mapping*, 29(4), 490–501. <http://doi.org/10.1002/hbm.20414>
- Fox, M. D., Buckner, R. L., White, M. P., Greicius, M. D., & Pascual-Leone, A. (2012). Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biological Psychiatry*, 72(7), 595–603. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.028>
- Freitas, C., Perez, J., Knobel, M., Tormos, J. M., Oberman, L., Eldaief, M., ... Pascual-Leone, A. (2011). Changes in cortical plasticity across the lifespan. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 3(APR), 1–8. <http://doi.org/10.3389/fnagi.2011.00005>
- Fuhr, P., Agostino, R., & Hallett, M. (1991). Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 81(4), 257–262. [http://doi.org/10.1016/0168-5597\(91\)90011-L](http://doi.org/10.1016/0168-5597(91)90011-L)
- Fukushima, J., Morita, N., Fukushima, K., Chiba, T., Tanaka, S., & Yamashita, I. (1990). Voluntary control of saccadic eye movements in patients with schizophrenic and affective disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 24(1), 9–24.
- García-Blanco, A. C., Perea, M., & Salmerón, L. (2013). Attention orienting and inhibitory control across the different mood states in bipolar disorder: An emotional antisaccade task. *Biological Psychology*, 94(3), 556–561. <http://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.10.005>

- Geoffroy, P., Bellivier, F., & Henry, C. (2014). [Treatment of manic phases of bipolar disorder: Critical synthesis of international guidelines.]. *L'Encephale*, 40(4), 330–337. <http://doi.org/10.1016/j.encep.2013.10.007>
- George, M., Wasserman, E., Williams, W., Callahan, A., Ketter, T., Basser, P., ... Post, R. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport*, 6(14), 1853–1856.
- Gigante, A., Bond, D., Lam, R., Young, L., & Yatham, L. (2012). Brain glutamate levels measured by magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis. *Bipolar Disorders*, 14(5), 478–487. <http://doi.org/DOI: 10.1111/j.1399-5618.2012.01033.x>
- Gilio, F., Rizzo, V., Siebner, H. R., & Rothwell, J. C. (2003). Effects on the right motor hand-area excitability produced by low-frequency rTMS over human contralateral homologous cortex. *The Journal of Physiology*, 551(Pt 2), 563–573. <http://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.044313>
- Goldman, P., & Nauta, W. (1976). Autoradiographic demonstration of a projection from prefrontal association cortex to the superior colliculus in the rhesus monkey. *Brain Research*, 116(1), 149–149.
- Gooding, D., Mohapatra, L., & Shea, H. (2004). Temporal stability of saccadic task performance in schizophrenia and bipolar patients. *Psychological Medicine*, (5), 921–932.
- Gooding, D., & Tallent, K. (2001). The Association between Antisaccade task and working memory task performance in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 189(1), 8–16.
- Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Bermpohl, F., ... Northoff, G. (2008). Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: An fMRI study in severe major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 63(4), 369–376. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.033>
- Gruber, J., Harvey, A. G., & Gross, J. J. (2012). When trying is not enough: Emotion regulation and the effort–success gap in bipolar disorder. *Emotion*, 12(5), 997–1003. <http://doi.org/10.1037/a0026822>
- Guglietti, C. L., Daskalakis, Z. J., Radhu, N., Fitzgerald, P. B., & Ritvo, P. (2013). Meditation-related increases in GABAB modulated cortical inhibition. *Brain Stimulation*, 6(3), 397–402. <http://doi.org/10.1016/j.brs.2012.08.005>
- Gur, R., Erwin, R., Gur, R., Zvil, A., Heimberg, C., & Kraemer, H. (1992). Facial emotion discrimination: II. Behavioral findings in depression. *Psychiatry Research*, 42(3), 241–251. [http://doi.org/doi:10.1016/0165-1781\(92\)90116-K](http://doi.org/doi:10.1016/0165-1781(92)90116-K)

- Gyurak, A., Patenaude, B., Korgaonkar, M. S., Grieve, S. M., Williams, L. M., & Etkin, A. (2015). Frontoparietal Activation During Response Inhibition Predicts Remission to Antidepressants in Patients with Major Depression. *Biological Psychiatry*, (18), 1–8. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.037>
- Hajek, T., Kozeny, J., Kopecek, M., Alda, M., & Höschl, C. (2008). Reduced subgenual cingulate volumes in mood disorders: A meta-analysis. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 33(2), 91–99.
- Hallett, P. (1978). Primary and Secondary Saccades to goals defined by instructions. *Vision Research*, 18(10), 1279–1296.
- Hamilton, J. P., Siemer, M., & Gotlib, I. H. (2008). Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Molecular Psychiatry*, 13(11), 993–1000. <http://doi.org/10.1038/mp.2008.57>
- Hanajima, R., Ugawa, Y., Terao, Y., Sakai, K., Furubayashi, T., Machii, K., & Kanazawa, I. (1998). Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. *The Journal of Physiology*, 509 (Pt 2, 607–618. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1998.607bn.x>
- Harris, M. S. H., Reilly, J. L., Thase, M. E., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. a. (2009). Response suppression deficits in treatment-naïve first-episode patients with schizophrenia, psychotic bipolar disorder and psychotic major depression. *Psychiatry Research*, 170(2-3), 150–156. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.10.031>
- Heide, G., Witte, O. W., & Ziemann, U. (2006). Physiology of modulation of motor cortex excitability by low-frequency suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, 171(1), 26–34. <http://doi.org/10.1007/s00221-005-0262-0>
- Herwig, U., Padberg, F., Unger, J., Spitzer, M., & Schönfeldt-Lecuona, C. (2001). Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: Examination of the reliability of “standard” coil positioning by neuronavigation. *Biological Psychiatry*, 50(1), 58–61. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01153-2](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01153-2)
- Hikosaka, O., & Wurtz, R. (1985). Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. I. Effect of muscimol and bicuculline in monkey superior colliculus. *Journal of Neurophysiology*, 53(1), 266–291.
- Hirayasu, Y., Shenton, M., Salisbury, D., Kwon, J., Wible, C., Fischer, I., ... McCarley, R. (1999). Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 156(7), 1091–1093.
- Hirschfeld, R., Lewis, L., & Vornik, L. (2000). Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come. *Results of the National Depressive and Manic Depressive Association*.

- Holzer, M., & Padberg, F. (2010). Intermittent theta burst stimulation (iTBS) ameliorates therapy-resistant depression: A case series. *Brain Stimulation*, 3(3), 181–183. <http://doi.org/10.1016/j.brs.2009.10.004>
- Huang, Y., Chen, R., Rothwell, J., & Wen, H. (2007). The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clinical Neurophysiology*, 118(5), 1028–1032. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.01.021>
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), 201–206. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
- Hupé, J., James, A., Payne, B., Lomber, S., Girard, P., & Bullier, J. (1998). Letters To Nature, 394(20), 784–789. <http://doi.org/10.1038/nature01200.1>
- Hurwitz, T., Clark, C., Murphy, E., Klonoff, H., Martin, W., & Pate, B. (1990). Regional cerebral glucose metabolism in major depressive disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, 35, 684–688.
- Inghilleri, M., Berardelli, A., Cruccu, G., & Manfredi, M. (2014). Silent Period Evoked By Transcranial Stimulation of. *Journal of Physiology*, 466(1993), 521–534.
- Isserles, M., Rosenberg, O., Dannon, P., Levkovitz, Y., Kotler, M., Deutsch, F., ... Zangen, A. (2011). Cognitive-emotional reactivation during deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex of depressive patients affects antidepressant outcome. *Journal of Affective Disorders*, 128(3), 235–242. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.038>
- Johnston, K., & Everling, S. (2006). Monkey dorsolateral prefrontal cortex sends task-selective signals directly to the superior colliculus. *Journal of Neuroscience*, 26(48), 12471–12478.
- Julkunen, P., Kallioniemi, E., Könönen, M., & Säisänen, L. (2013). Feasibility of automated analysis and inter-examiner variability of cortical silent period induced by transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuroscience Methods*, 217(1-2), 75–81. <http://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.04.019>
- Kammer, T., Beck, S., Thielscher, A., Laubis-Herrmann, U., & Topka, H. (2001). Motor thresholds in humans: A transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clinical Neurophysiology*, 112(2), 250–258. [http://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00513-7](http://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00513-7)
- Kapoula, Z., Isotalo, E., Müri, R. M., Bucci, M. P., & Rivaud-Péchoux, S. (2001). Effects of transcranial magnetic stimulation of the posterior parietal cortex on saccades and vergence. *Neuroreport*, 12(18), 4041–4046. <http://doi.org/10.1097/00001756-200112210-00037>

- Kasai, T., Kawai, S., Kawanishi, M., & Yahagi, S. (1997). Evidence for facilitation of motor evoked potentials (MEPs) induced by motor imagery. *Brain Research*, 744(1), 147–150. [http://doi.org/10.1016/S0006-8993\(96\)01101-8](http://doi.org/10.1016/S0006-8993(96)01101-8)
- Katsanis, J., Kortenkamp, S., Iacono, W., & Grove, W. (1997). Antisaccade performance in patients with schizophrenia and affective disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 106(3), 468.
- Kedzior, K. K., & Reitz, S. K. (2014). Short-term efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in depression- reanalysis of data from meta-analyses up to 2010. *BMC Psychology (accepted)*, 1–19. <http://doi.org/10.1186/s40359-014-0039-y>
- Kempton, M., Salvador, Z., Munafo, M., Geddes, J., Simmons, A., Frangou, S., & Williams, S. (2011). Structural neuroimaging studies in major depressive disorders. *Archives of General Psychiatry*, 68(7), 675–690. <http://doi.org/doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.60>
- Keysers, C., & Gazzola, V. (2010). Social Neuroscience: Mirror Neurons Recorded in Humans. *Current Biology*, 20(8), R353–R354. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2010.03.013>
- Kiers, L., Cros, D., Chiappa, K., & Fang, J. (1993). Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 89(6), 415–423.
- Koch, G., Ruge, D., Cheeran, B., Fernandez Del Olmo, M., Pecchioli, C., Marconi, B., ... Rothwell, J. C. (2009). TMS activation of interhemispheric pathways between the posterior parietal cortex and the contralateral motor cortex. *The Journal of Physiology*, 587(Pt 17), 4281–4292. <http://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.174086>
- Kohler, C. G., Hoffman, L. J., Eastman, L. B., Healey, K., & Moberg, P. J. (2011). Facial emotion perception in depression and bipolar disorder: A quantitative review. *Psychiatry Research*, 188(3), 303–309. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.04.019>
- Kreibig, S. D. (2010). Autonomic nervous system activity in emotion: A review. *Biological Psychology*, 84(3), 394–421. <http://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.03.010>
- Krüger, S., Seminowicz, D., Goldapple, K., Kennedy, S. H., & Mayberg, H. S. (2003). State and trait influences on mood regulation in bipolar disorder: Blood flow differences with an acute mood challenge. *Biological Psychiatry*, 54(11), 1274–1283. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00691-7](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00691-7)
- Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B., Thompson, P., Ferbert, A., ... Mardsen, C. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology*, 471, 501–519.
- Kurtz, M. M., & Gerraty, R. T. (2010). A Meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: Profiles and effects of clinical state. *Neuropsychology*, 23(5), 551–562. <http://doi.org/10.1037/a0016277.A>

- Lang, N., Siebner, H. R., Ernst, D., Nitsche, M. a., Paulus, W., Lemon, R. N., & Rothwell, J. C. (2004). Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biological Psychiatry*, 56(9), 634–639. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.07.017>
- Langenecker, S., Saunders, E., Kade, A., Ransom, M., & McInnis, M. (2010). Intermediate cognitive phenotypes in bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, 122(3), 285–293. <http://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.08.021>.Secreted
- Lefaucheur, J., André-Obadia, N., Poulet, E., Devanne, H., Haffen, E., Londero, A., ... Garcia-Larrea, L. (2011). French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications. *Clinical Neurophysiology*, 122(5-6), 221–295.
- Levinson, A., Fitzgerald, P., Favalli, G., Blumberger, D., Daigle, M., & Daskalakis, Z. (2010). Evidence of Cortical Inhibitory Deficits in Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, 67(5), 458–464.
- Li, C. T., Chen, M. H., Juan, C. H., Huang, H. H., Chen, L. F., Hsieh, J. C., ... Su, T. P. (2014). Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: A randomized sham-controlled study. *Brain*, 137(7), 2088–2098. <http://doi.org/10.1093/brain/awu109>
- Lifshitz, M., Aubert Bonn, N., Fischer, A., Farah Kashem, I., & Raz, A. (2013). Using suggestion to modulate automatic processes: From Stroop to McGurk and beyond. *Cortex*, 49(2), 463–473.
- Lish, J. D., Dime-Meenan, S., Whybrow, P. C., Price, R. a, & Hirschfeld, R. M. (1994). The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *Journal of Affective Disorders*, 31(4), 281–294. [http://doi.org/10.1016/0165-0327\(94\)90104-X](http://doi.org/10.1016/0165-0327(94)90104-X)
- Lopez-Larson, M., DelBello, M., Zimmerman, M., Schwiers, M., & Strakowski, S. (2002). Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 52(2), 93–100.
- Lyoo, K., Kwon, J., Lee, S., Han, M., Chang, C., Seo, C., ... Renshaw, P. (2002). Decrease in genu of the corpus callosum in medication-naïve, early-onset dysthymia and depressive personality disorder. *Biological Psychiatry*, 52(12), 1134–1143. [http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01436-1](http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01436-1)
- Maeda, F., Keenan, J. P., Tormos, J. M., Topka, H., & Pascual-Leone, A. (2000). Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Experimental Brain Research*, 133(4), 425–430. <http://doi.org/10.1007/s002210000432>

- Mahlberg, R., Steinacher, B., Mackert, A., & Flechtner, K. (2001). Basic parameters of saccadic eye movements – differences between unmedicated schizophrenia and affective disorder patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 251(5), 205–210.
- Malhi, G., Bargh, D., Cashman, E., Frye, M., & Gitlin, M. (2012). The clinical management of bipolar disorder complexity using a stratified model. *Bipolar Disorders*, 14(Suppl. 2), 66–89. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.00993.x>
- Malsert, J., Guyader, N., Chauvin, A., Polosan, M., Szekely, D., Bougerol, T., & Marendaz, C. (2013). Saccadic performance and cortical excitability as trait-markers and state-markers in rapid cycling bipolar disorder: A two-case follow-up study. *Frontiers in Psychiatry*, 3(JAN), 1–9. <http://doi.org/10.3389/fpsyt.2012.00112>
- Mars, R. B., Klein, M. C., Neubert, F.-X., Olivier, E., Buch, E. R., Boorman, E. D., & Rushworth, M. F. S. (2009). Short-latency influence of medial frontal cortex on primary motor cortex during action selection under conflict. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(21), 6926–6931. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1396-09.2009>
- Martin, L. F., Hall, M. H., Ross, R. G., Zerbe, G., Freedman, R., & Olincy, a. (2007). Physiology of schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 164(12), 1900–1906. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06010017>
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., ... Salamero, M. (2004). Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161(2), 262–270. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.262>
- Martinot, J. L., Hardy, P., Feline, A., Huret, J., & Mazoyer, B. (1990). Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: a confirmation. *American Journal of Psychiatry*, 147(10), 1313.
- Mayberg, H., Liotti, M., Brannan, S., McGinnis, S., Mahurin, R., Jerabek, P., ... Fox, P. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *American Journal of Psychiatry*, 156(5), 675–682.
- Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., McNeely, H. E., Seminowicz, D., Hamani, C., ... Kennedy, S. H. (2005). Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Neuron*, 45(5), 651–660. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.014>
- McDonnell, M. N., Orekhov, Y., & Ziemann, U. (2006). The role of GABAB receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Experimental Brain Research*, 173(1), 86–93. <http://doi.org/10.1007/s00221-006-0365-2>

- McDowell, J. E., & Clementz, B. a. (1997). The effect of fixation condition manipulations on antisaccade performance in schizophrenia: Studies of diagnostic specificity. *Experimental Brain Research*, 115(2), 333–344. <http://doi.org/10.1007/PL00005702>
- Mikolajczak, M., Luminet, O., Leroy, C., & Roy, E. (2007). Psychometric properties of the Trait Emotional Intelligence Questionnaire: Factor structure, reliability, construct, and incremental validity in a French-speaking population. *Journal of Personality Assessment*, 88(3), 338–353.
- Mills, C., & D'Mello, S. (2014). On the Validity of the Autobiographical Emotional Memory Task for Emotion Induction. *PLoS ONE*, 9(4), 1–10. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0095837>
- Modugno, N., Nakamura, Y., MacKinnon, C. D., Filipovic, S. R., Bestmann, S., Berardelli, a., & Rothwell, J. C. (2001). Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Experimental Brain Research*, 140(4), 453–459. <http://doi.org/10.1007/s002210100843>
- Mogg, K., Bradley, B., & Williams, R. (1995). Attentional bias in anxiety and depression: The role of awareness. *Clinical Psychology*, 34(1), 17–36. <http://doi.org/DOI:10.1111/j.2044-8260.1995.tb01434.x>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *Annals of Internal Medicine*, 151(4), 264–269.
- Monks, P. J., Thompson, J. M., Bullmore, E. T., Suckling, J., Brammer, M. J., Williams, S. C., ... Curtis, V. a. (2004). A functional MRI study of working memory task in euthymic bipolar disorder: evidence for task-specific dysfunction. *Bipolar Disorders*, 6(6), 550–564. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00147.x>
- Muellbacher, W., Ziemann, U., Boroojerdi, B., & Hallett, M. (2001). Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clinical Neurophysiology*, 6(1), 1002–1007.
- Munoz, D. P., & Everling, S. (2004). Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nature Reviews. Neuroscience*, 5(3), 218–228. <http://doi.org/10.1038/nrn1345>
- Murakami, T., Sakuma, K., Nomura, T., Nakashima, K., & Hashimoto, I. (2008). High-frequency oscillations change in parallel with short-interval intracortical inhibition after theta burst magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 119(2), 301–308. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.10.012>
- Müri, R., Hess, C., & Melenberg, O. (1991). Transcranial stimulation of the human frontal eye field by magnetic pulses. *Experimental Brain Research*, 86, 219–223.

- Nahas, Z., Kozel, F., Li, X., Anderson, B., & George, M. (2003). Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disorders*, 5(1), 40–47.
- Niehaus, L., Meyer, B. U., & Weyh, T. (2000). Influence of pulse configuration and direction of coil current on excitatory effects of magnetic motor cortex and nerve stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 111(1), 75–80. [http://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00198-4](http://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00198-4)
- Nyffeler, T., Müri, R. M., Bucher-Ottiger, Y., Pierrot-Deseilligny, C., Gaymard, B., & Rivaud-Pechoux, S. (2007). Inhibitory control of the human dorsolateral prefrontal cortex during the anti-saccade paradigm - A transcranial magnetic stimulation study. *European Journal of Neuroscience*, 26(5), 1381–1385. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05758.x>
- Nyffeler, T., Wurtz, P., Lüscher, H. R., Hess, C. W., Senn, W., Pflugshaupt, T., ... Müri, R. M. (2006). Repetitive TMS over the human oculomotor cortex: Comparison of 1-Hz and theta burst stimulation. *Neuroscience Letters*, 409(1), 57–60. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.09.011>
- Oathes, D. J., Bruce, J. M., & Nitschke, J. B. (2008). Worry facilitates corticospinal motor response to transcranial magnetic stimulation. *Depression and Anxiety*, 25(11), 969–976. <http://doi.org/10.1002/da.20445>
- Olk, B., Chang, E., Kingstone, A., & Ro, T. (2006). Modulation of antisaccades by transcranial magnetic stimulation of the human frontal eye field. *Cerebral Cortex*, 16(1), 76–82. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhi085>
- Orth, M., & Rothwell, J. C. (2004). The cortical silent period: Intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clinical Neurophysiology*, 115(5), 1076–1082. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.025>
- Pallanti, S., Grassi, G., Antonini, S., Quercioli, L., Salvadori, E., & Hollander, E. (2014). RTMS in resistant mixed states: An exploratory study. *Journal of Affective Disorders*, 157, 66–71. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.024>
- Pascual-Leone, a, Valls-Solé, J., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain: A Journal of Neurology*, 117 (Pt 4), 847–858. <http://doi.org/10.1093/brain/117.4.847>
- Pascual-Leone, a, & Walsh, V. (2001). Fast backprojections from the motion to the primary visual area necessary for visual awareness. *Science (New York, N.Y.)*, 292(5516), 510–512. <http://doi.org/10.1126/science.1057099>
- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardo, F., & Catala, M. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *The Lancet*, 348(9022), 233–237.

- Patton, H., & Amassian, E. (1954). Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *Journal of Neurophysiology*, 17(4), 345–363.
- Paykel, E., Ramana, R., Cooper, Z., Hayhurst, H., Kerr, J., & Barocka, A. (1995). Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychological Medicine*, 25(6), 1171–1180. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1017/S0033291700033146>
- Peluso, M., Glahn, D., Matsuo, K., Monkul, E., Najt, P., Zamarripa, F., ... Soares, J. (2009). Amygdala hyperactivation in untreated depressed individuals. *Psychiatry Research*, 173(2), 997–1003. <http://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.08.021>. Secreted
- Petrides, K., & Furnham, A. (2003). Trait emotional intelligence: Behavioural validation in two studies of emotion recognition and reactivity to mood induction. *European Journal of Personality*, 17(1), 39–57.
- Petty, F. (1995). GN2A and mood disorders: a brief review and hypothesis. (Review). *Journal of Affective Disorders*, 34(4), 275–281.
- Phillips, M., Ladouceur, C., & Drevets, W. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorders. *Molecular Psychiatry*, 13(9), 829–857. <http://doi.org/10.1038/mp.2008.65>. A
- Pierrot-Deseilligny, C., Müri, R. M., Ploner, C. J., Gaymard, B., Demeret, S., & Rivaud-Pechoux, S. (2003). Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain*, 126(6), 1460–1473. <http://doi.org/10.1093/brain/awg148>
- Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Gaymard, B., & Agid, Y. (1991). Cortical control of reflexive visually-guided saccades. *Brain*, 114(3), 1473–1485.
- Plewnia, C., Pasqualetti, P., Große, S., Schlipf, S., Wasserka, B., Zwissler, B., & Fallgatter, A. (2014). Treatment of major depression with bilateral theta burst stimulation: A randomized controlled pilot trial. *Journal of Affective Disorders*, 156, 219–223. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.025>
- Ploner, C. J., Gaymard, B. M., Rivaud-Péchoux, S., & Pierrot-Deseilligny, C. (2005). The prefrontal substrate of reflexive saccade inhibition in humans. *Biological Psychiatry*, 57(10), 1159–1165. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.02.017>
- Priori, A., Hallett, M., & Rothwell, J. C. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimulation*, 2(4), 241–245. <http://doi.org/10.1016/j.brs.2009.02.004>
- Quartarone, A., Bagnato, S., Rizzo, V., Morgante, F., Sant'Angelo, A., Battaglia, F., ... Girlanda, P. (2005). Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex. *Experimental Brain Research*, 161(1), 114–124. <http://doi.org/10.1007/s00221-004-2052-5>

- Radhu, N., de Jesus, D. R., Ravindran, L. N., Zanjani, A., Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2013). A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clinical Neurophysiology*, 124(7), 1309–1320. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.01.014>
- Rajkowska, G., Halaris, A., & Selemon, L. (2001). Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 49(9), 741–752. [http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01080-0](http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01080-0)
- Ridding, M. C., & Rothwell, J. C. (1999). Afferent input and cortical organisation: A study with magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, 126(4), 536–544. <http://doi.org/10.1007/s002210050762>
- Rinck, M., & Becker, E. (2005). A comparison of attentional biases and memory biases in women with social phobia and major depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 114(1), 62–74. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1037/0021-843X.114.1.62>
- Rivaud, S., Müri, R. M., Gaymard, B., Vermersch, a I., & Pierrot-Deseilligny, C. (1994). Eye movement disorders after frontal eye field lesions in humans. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation Cerebrale*, 102(1), 110–120. <http://doi.org/10.1007/BF00232443>
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., & Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cognitive Brain Research*, 3(2), 131–141. [http://doi.org/10.1016/0926-6410\(95\)00038-0](http://doi.org/10.1016/0926-6410(95)00038-0)
- Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N., & Moore, P. B. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93(1-3), 105–115. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2006.02.016>
- Roshan, L., Paradiso, G. O., & Chen, R. (2003). Two phases of short-interval intracortical inhibition. *Experimental Brain Research*, 151(3), 330–337. <http://doi.org/10.1007/s00221-003-1502-9>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., Avanzini, G., Bestmann, S., ... Ziemann, U. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008–2039. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
- Rossi, S., Pasqualetti, P., Tecchio, F., Pauri, F., & Rossini, P. M. (1998). Corticospinal excitability modulation during mental simulation of wrist movements in human subjects. *Neuroscience Letters*, 243(1-3), 147–151. [http://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00088-3](http://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00088-3)
- Rossini, P. M., Barker, a T., Berardelli, a, Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., ... Lücking, C. H. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application.

- Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91(2), 79–92. [http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)90029-9](http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694(94)90029-9)
- Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., & Kujirai, T. (2009). Short latency intracortical inhibition: one of the most popular tools in human motor neurophysiology. *The Journal of Physiology*, 587(Pt 1), 11–12. <http://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.162461>
- Rothwell, J., Hallett, M., Berardelli, A., Eisen, A., Rossini, P., & Paulus, W. (1999). Magnetic stimulation: motor evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 52, 97–103.
- Rouillon, F. (2009). Épidémiologie du trouble bipolaire. *Annales Médico-Psychologiques*, 167, 793–795.
- Savitz, J., & Drevets, W. C. (2009). Bipolar and Major Depressive Disorder: Neuroimaging the Developmental-Degenerative Divide. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(5), 699–771. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.01.004>.Bipolar
- Sax, K., Strakowski, S., Zimmerman, M., DelBello, M., Keck, P., & Hawkins, J. (1999). Frontosubcortical neuroanatomy and the continuous performance test in mania. *American Journal of Psychiatry*, 156(1), 139–141. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1176/ajp.156.1.139>
- Schaefer, A., Nils, F., Sanchez, X., & Philippot, P. (2010). Assessing the effectiveness of a large database of emotion-eliciting films: A new tool for emotion researchers. *Cognition & Emotion*, 24(7), 1153–1172. <http://doi.org/10.1080/02699930903274322>
- Schildkraut, J., Gordon, E., & Durell, J. (1965). Catecholamine metabolism in affective disorders: I: Normetanephrine and VMA excretion in depressed patients treated with imipramine. *Journal of Psychiatric Research*, 3(4), 213–228. [http://doi.org/doi:10.1016/0022-3956\(65\)90003-8](http://doi.org/doi:10.1016/0022-3956(65)90003-8)
- Schneider, F., Gur, R. C., Gur, R. E., & Muenz, L. R. (1994). Standardized mood induction with happy and sad facial expressions. *Psychiatry Research*, 51(1), 19–31. [http://doi.org/10.1016/0165-1781\(94\)90044-2](http://doi.org/10.1016/0165-1781(94)90044-2)
- Scudder, A., Kaneko, C., & Fuchs, A. (2002). The brainstem burst generator for saccadic eye movements. *Experimental Brain Research*, 142(4), 439–462.
- Sereno, A., & Holzman, P. (1995). Antisaccades and smooth pursuit eye movements in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 37, 394–401.
- Shannon, C., & Weaver, W. (1949). *The mathematical theory of information*.
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Donnelly, J. M., Ollinger, J. M., Snyder, A. Z., & Mintun, M. a. (2001). Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: An fMRI study. *Biological Psychiatry*, 50(9), 651–658. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01263-X](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01263-X)

- Siebner, H., Dressnandt, J., Auer, C., & Conrad, B. (1998). Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle and Nerve*, 21(9), 1209–1212.
- Siebner, H. R., Lang, N., Rizzo, V., Nitsche, M. a, Paulus, W., Lemon, R. N., & Rothwell, J. C. (2004). Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(13), 3379–3385. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5316-03.2004>
- Siebner, H., Tormos, J., Ceballos-Baumann, A., Auer, C., Catala, M., Conrad, B., & Pascual-Leone, A. (1999). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology*, 52(3), 529.
- Silvanto, J., Cattaneo, Z., Battelli, L., & Pascual-Leone, A. (2008). Baseline cortical excitability determines whether TMS disrupts or facilitates behavior. *Journal of Neurophysiology*, 99(5), 2725–2730. <http://doi.org/10.1152/jn.01392.2007>
- Silvanto, J., Muggleton, N. G., Cowey, A., & Walsh, V. (2007). Neural adaptation reveals state-dependent effects of transcranial magnetic stimulation. *European Journal of Neuroscience*, 25(6), 1874–1881. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05440.x>
- Silvanto, J., & Pascual-Leone, A. (2008). State-dependency of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topography*, 21(1), 1–10. <http://doi.org/10.1007/s10548-008-0067-0>
- Smyrnis, N. (2008). Metric issues in the study of eye movements in psychiatry. *Brain and Cognition*, 68(3), 341–358. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.08.022>
- Snyder, H. R. (2014). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychological Bulletin*, 139(1), 81–132. <http://doi.org/10.1037/a0028727>.Major
- Sohn, Y. H., Dang, N., & Hallett, M. (2003). Suppression of corticospinal excitability during negative motor imagery. *Journal of Neurophysiology*, 90(4), 2303–2309. <http://doi.org/10.1152/jn.00206.2003>
- Sommer, M., Alfaro, A., Rummel, M., Speck, S., Lang, N., Tings, T., & Paulus, W. (2006). Half sine, monophasic and biphasic transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 117(4), 838–844. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.10.029>
- Sommer, M., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Neuronal tissue polarization induced by repetitive transcranial magnetic stimulation? *Neuroreport*, 13(6), 809–811. <http://doi.org/10.1097/00001756-200205070-00015>
- Starkstein, S., & Robinson, R. (1991). Disorder following stroke. In *Frontal lobe function and dysfunction* (p. 288).

- Stokes, M. G., Chambers, C., Gould, I., English, T., McNaught, E., McDonald, O., & Mattingley, J. (2007). Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, *118*(7), 1617–1625.
- Strafella, a P., & Paus, T. (2000). Modulation of cortical excitability during action observation: a transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport*, *11*(10), 2289–2292. <http://doi.org/10.1097/00001756-200007140-00044>
- Strakowski, S., DelBello, M., Sax, K., Zimmerman, M., Shear, P., Hawkins, M., & Larson, E. (1999). Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorders. *Archives of General Psychiatry*, *56*(3), 254–260. <http://doi.org/doi:10.1001/archpsyc.56.3.254>
- Sweeney, J. a., Kmiec, J. a., & Kupfer, D. J. (2000). Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological Psychiatry*, *48*(7), 674–684. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00910-0](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00910-0)
- Sweeney, J. a., Strojwas, M. H., Mann, J. J., & Thase, M. E. (1998). Prefrontal and cerebellar abnormalities in major depression: Evidence from oculomotor studies. *Biological Psychiatry*, *43*(8), 584–594. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00485-X](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00485-X)
- Tamas, R. L., Menkes, D., & El-Mallakh, R. S. (2007). Stimulating research: a prospective, randomized, double-blind, sham-controlled study of slow transcranial magnetic stimulation in depressed bipolar patients. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *19*(2), 198–199. <http://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.19.2.198>
- Tanner, W. P. . J., & Swets, J. a. (1954). A decision-making theory of visual detection. *Psychological Review*, *61*(6), 401–409. <http://doi.org/10.1037/h0058700>
- Taylor Tavares, J. V., Clark, L., Cannon, D. M., Erickson, K., Drevets, W. C., & Sahakian, B. J. (2007). Distinct Profiles of Neurocognitive Function in Unmedicated Unipolar Depression and Bipolar II Depression. *Biological Psychiatry*, *62*(8), 917–924. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.034>
- Thompson, P., Day, B., Crockard, H., Calder, I., Murray, N., Rothwell, J., & Marsden, C. (1991). Intra-operative recording of motor tract potentials at the cervico-medullary junction following scalp electrical and magnetic stimulation of the motor cortex. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *54*, 618–623.
- Todd, G., Flavel, S. C., & Ridding, M. C. (2006). Low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation decreases motor cortical excitability in humans. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *101*(2), 500–505. <http://doi.org/10.1152/jappphysiol.01399.2005>
- Tokimura, H., Ridding, M., Tokimura, Y., Amassian, V., & Rothwell, J. (1996). Short latency facilitation between pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex. *Electroencephalography and Cinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, *101*(4), 263–272.

- Tormos, J. M., Cañete, C., Tarazona, F., Catalá, M. D., Pascual-Leone Pascual, a, & Pascual-Leone, a. (1997). Lateralized effects of self-induced sadness and happiness on corticospinal excitability. *Neurology*, 49(2), 487–491. <http://doi.org/10.1212/WNL.49.2.487>
- Torres, I., Boudreau, V., & Yatham, L. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorders: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(434), 17–26.
- Touge, T., Gerschlagel, W., Brown, P., & Rothwell, J. C. (2001). Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clinical Neurophysiology*, 112(11), 2138–2145. [http://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00651-4](http://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00651-4)
- Townsend, J., Bookheimer, S., Foland, L., Sugar, C., & Altshuler, L. (2010). fMRI abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task in manic, euthymic and depressed bipolar subjects. *Psychiatry Research*, 182(1), 22–29. <http://doi.org/10.1016/j.psychresns.2009.11.010.fMRI>
- Trichard, C., Martinot, J. L., Alagille, M., Masure, M., Hardy, P., Ginestet, D., & Feline, A. (1995). Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: a longitudinal neuropsychological study. *Psychological Medicine*, 25(1), 79–85.
- Ugawa, Y., Uesaka, Y., Terao, Y., Hanajima, R., & Kanazawa, I. (1995). Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Annals of Neurology*, 37(6), 703–713. <http://doi.org/10.1002/ana.410370603>
- Van Gisbergen, J., Robinson, D., & Gielen, S. (1981). A quantitative analyses of generation of saccadic eye movements by burst neurons. *Journal of Neurophysiology*, 45(3), 417–442.
- Vargas, C. D., Aballéa, A., Rodrigues, E. C., Reilly, K. T., Mercier, C., Petruzzo, P., ... Sirigu, A. (2009). Re-emergence of hand-muscle representations in human motor cortex after hand allograft. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(17), 7197–7202. <http://doi.org/10.1073/pnas.0809614106>
- Vedeniapin, A., Cheng, L., & George, M. S. (2010). Feasibility of simultaneous cognitive behavioral therapy and left prefrontal RTMS for treatment resistant depression. *Brain Stimulation*, 3(4), 207–210. <http://doi.org/10.1016/j.brs.2010.03.005>
- Vernet, M., Quentin, R., Chanes, L., Mitsumasu, M. A., & Valero-cabre, A. (2014). Frontal Eye Field , where art thou ? Anatomy , function and non-invasive manipulation of frontal regions involved in eye movements and associated cognitive operations. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(66), 1–24. <http://doi.org/10.3389/fnhint.2014.00066>
- Videbech, P., & Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *The American Journal of Psychiatry*, 161(11), 1957–1966. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.11.1957>

- Wagner, G., Sinsel, E., Sobanski, T., Köhler, S., Marinou, V., Mentzel, H. J., ... Schlösser, R. G. M. (2006). Cortical Inefficiency in Patients with Unipolar Depression: An Event-Related fMRI Study with the Stroop Task. *Biological Psychiatry*, 59(10), 958–965. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.025>
- Wassermann, E. M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108(1), 1–16. [http://doi.org/10.1016/S0168-5597\(97\)00096-8](http://doi.org/10.1016/S0168-5597(97)00096-8)
- Wassermann, E. M., Greenberg, B. D., Nguyen, M. B., & Murphy, D. L. (2001). Motor cortex excitability correlates with an anxiety-related personality trait. *Biological Psychiatry*, 50(5), 377–382. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01210-0](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01210-0)
- Watson, D., Clark, L. a, & Tellegen, a. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(6), 1063–1070. <http://doi.org/10.1037/0022-3514.54.6.1063>
- Westermann, R., Stahl, G., & Hesse, F. W. (1996). Relative effectiveness and validity of mood induction procedures : a meta- analysis. *European Journal of Social Psychology*, 26(January 1995), 557–580. [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0992\(199607\)26:4<557::AID-EJSP769>3.0.CO;2-4](http://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0992(199607)26:4<557::AID-EJSP769>3.0.CO;2-4)
- Williams, J. M. G., Mathews, a., & MacLeod, C. (1996). The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychological Bulletin*, 120(1), 3. <http://doi.org/10.1037/0033-2909.120.1.3>
- Wilson, S. a., Thickbroom, G. W., & Mastaglia, F. L. (1993). Transcranial magnetic stimulation mapping of the motor cortex in normal subjects. *Journal of the Neurological Sciences*, 118(2), 134–144. [http://doi.org/10.1016/0022-510X\(93\)90102-5](http://doi.org/10.1016/0022-510X(93)90102-5)
- Winograd-Gurvich, C., Georgiou-Karistianis, N., Fitzgerald, P. B., Millist, L., & White, O. B. (2006). Self-paced and reprogrammed saccades: Differences between melancholic and non-melancholic depression. *Neuroscience Research*, 56(3), 253–260. <http://doi.org/10.1016/j.neures.2006.07.003>
- Wolfe, J., Granholm, E., Butters, N., Saunders, E., & Janowsky, D. (1987). Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 13(1), 83–92. [http://doi.org/10.1016/0165-0327\(87\)90077-2](http://doi.org/10.1016/0165-0327(87)90077-2)
- Wu, T., Sommer, M., Tergau, F., & Paulus, W. (2000). Lasting influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on intracortical excitability in human subjects. *Neuroscience Letters*, 287(1), 37–40. [http://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01132-0](http://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01132-0)
- Yüksel, C., & Öngür, D. (2010). Magnetic Resonance Spectroscopy Studies of Glutamate-Related Abnormalities in Mood Disorders. *Biological Psychiatry*, 68(9), 785–794. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.016> Magnetic

- Yurgelun-Todd, D., Silveri, M., Rohan, M., & Pimentel, P. (2007). White matter abnormalities observed in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disorders*, 9(5), 504–512. <http://doi.org/DOI: 10.1111/j.1399-5618.2007.00395.x>
- Ziemann, U., Chen, R., Cohen, L., & Hallett, M. (1998). Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology*, 51(5), 1320–1324.
- Ziemann, U., Lönnecker, S., Steinhoff, B. J., & Paulus, W. (1996). Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Annals of Neurology*, 40(3), 367–378. <http://doi.org/10.1002/ana.410400306>
- Ziemann, U., Tergau, F., Wassermann, E. M., Wischer, S., Hildebrandt, J., & Paulus, W. (1998). Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *The Journal of Physiology*, 511, 181–190.

Annexes

Annexe 1 : Auto-questionnaire de sélection des candidats pour la TMS

1. Avez-vous déjà reçu des stimulations magnétiques dans le passé ? Si oui, avez-vous eu des effets secondaires ou des complications.
2. Avez-vous déjà subi une IRM dans le passé ? Si oui, pouvez-vous donner la date du dernier examen.
3. Avez-vous des particules métalliques (éclats, clips, etc.) dans le cerveau ou le cuir chevelu ? Si oui, pouvez-vous indiquer de quel métal il s'agit.
4. Avez-vous des problèmes d'audition ou de sifflement dans les oreilles (acouphènes) ?
5. Avez-vous un implant cochléaire ?
6. Avez-vous un stimulateur cardiaque (pacemaker) ?
7. Avez-vous déjà eu une intervention chirurgicale au cerveau ou à la moelle épinière ? Si oui, pouvez-vous indiquer la nature de cette intervention.
8. Avez-vous un neurostimulateur (cortical, cérébral profond, du nerf vague, médullaire, etc.) implanté dans votre corps ? Si oui, pouvez-vous indiquer de quel type de stimulateur il s'agit.
9. Avez-vous un dispositif implanté de diffusion de médicaments (pompe) ? Si oui, pouvez-vous indiquer de quel type de pompe il s'agit.
10. Avez-vous une valve de dérivation du liquide céphalorachidien pour traiter une hydrocéphalie ?
11. Avez-vous déjà eu des convulsions ou une crise d'épilepsie ?
12. Avez-vous déjà eu une perte de connaissance ou une syncope ? Si oui, pouvez-vous décrire dans quelle occasion.
13. Avez-vous déjà eu un traumatisme crânien sévère (c'est-à-dire suivi par une perte de connaissance) ?
14. Avez-vous une maladie neurologique ou psychiatrique ? Si oui, pouvez-vous indiquer la nature de cette maladie.
15. Avez-vous une maladie grave, notamment cardiaque ou respiratoire ? Si oui, pouvez-vous indiquer la nature de cette maladie.
16. Êtes-vous enceinte ? Un test de grossesse peut-être réalisé sur la plateforme préalablement à l'expérience : merci de préciser si vous souhaitez le réaliser ou pas.
17. Êtes-vous en privation de sommeil ou en décalage horaire ?
18. Avez-vous une consommation excessive de café, d'alcool, ou de médicament ? Si oui, pouvez-vous indiquer la nature de la (ou les) substance(s) consommées.
19. Prenez-vous des médicaments ? Si oui, pouvez-vous en indiquer la liste complète.
20. Avez-vous récemment (moins d'un mois) arrêté de consommer un médicament ? Si oui, pouvez-vous indiquer lequel (lesquels).

Annexe 2 : Auto-questionnaire de sélection des candidats pour l'IRM

Questionnaire avant début de l'examen

Nom :	Prénom :
Date de naissance : / /	
Sexe :	Poids : kg

Avez-vous rempli le formulaire de consentement pour participer à l'étude ? oui non
 Avez-vous reçu des paillettes métalliques dans les yeux ? oui non
 Avez-vous subi une intervention chirurgicale ? oui non
 Avez-vous subi une opération de la rétine ? oui non
 Avez-vous des troubles respiratoires, de l'asthme ? oui non
 Etes-vous claustrophobe ? oui non
 Possibilité d'état de grossesse? oui non
 si oui : résultat du G-test: positif négatif

Avez-vous :

pacemaker ou pile cardiaque	oui non	shunt vasculaire	oui non
défibrillateur cardiaque	oui non	Agrafe	oui non
clip vasculaire	oui non	une vis, une plaque métallique	oui non
neuro-stimulateur	oui non	Tatouage	oui non
pompe à insuline	oui non	Piercing	oui non
appareil implanté pour délivrer des médicaments	oui non	objet métallique implanté	oui non
implant auditif	oui non	plombs de chasse	oui non
prothèse (œil...)	oui non	prothèse cardiaque	oui non

N'oubliez pas d'enlever tous les objets métalliques que vous pourriez avoir sur vous : clefs, barrette, bijoux, maquillage, montre, épingle, trombone, pièce de monnaie, cartes de crédit, prothèse auditives, prothèse dentaire, stylo, ceinture, boutons métalliques, etc.

Date et signature du volontaire

Annexe 3 : Procédure d'excitabilité corticale

Pour effectuer les mesures d'excitabilité corticale, les participants sont confortablement assis dans un fauteuil, une référence est placée sur leur front, repérée par le système de neuronavigation (Localite). Trois électrodes autoadhésives sont placées sur les mains des participants, une sur la partie proximale antérieure de l'index, l'autre sur la face dorsale du muscle premier interosseux dorsal et la dernière au niveau de l'extrémité distale du cubitus, servant de référence. Les électrodes recueillent l'activité électromyographique du muscle premier interosseux dorsal, induite par la stimulation TMS appliquée sur le cortex moteur controlatéral. Les réponses électromyographiques sont enregistrées sous la forme de courbes appelées potentiel évoqué moteur (PEM), par un électromyographe (Dantec KeyPoint portable) connecté à un ordinateur contenant le logiciel Keypoint. L'examen requiert la présence de deux expérimentateurs : l'un gère le Keypoint et l'enregistrement des PEM tandis que l'autre maintient la bobine sur la tête des sujets et contrôle la position de la bobine (bobine en huit MCF-B65-HO) via le neuronavigateur. Notons que pour cette étude nous avons utilisé la fonction IRM « Template » fournie par le système de neuronavigation, qui permet de travailler sur une IRM moyenne standard plutôt que sur l'IRM réel des sujets. La bobine de stimulation est placée sur la tête des sujets avec un angle de 45 ° par rapport à l'axe nasion-inion, puis les stimulations débutent. Cinq mesures sont réalisées sur chaque hémisphère :

La recherche du « hotspot »

Cette étape correspond à la recherche de la cible optimale de stimulation permettant de générer le « meilleur » PEM en termes d'amplitude et de forme. Quand une réponse électromyographique optimale est obtenue, l'expérimentateur enregistre le site cortical stimulé sur le neuronavigateur, ce qui permet de toujours stimuler le même site pendant la séance et d'une séance à l'autre.

La détermination du seuil moteur au repos (rMT).

Il correspond à la plus petite intensité nécessaire pour déclencher une réponse d'au moins 50 μ V dans 50 % des cas. Pour déterminer le rMT, nous avons utilisé le logiciel Motor Threshold Assesment Tool (TMTAT 2.0) (Awiszus & Borckardt, 2011), qui se base sur une procédure de calcul de seuil adaptatif MLS-PEST (maximum-likelihood strategy using parameter

estimation by sequential testing). Ce logiciel permet d'estimer de manière fiable le rMT en une trentaine d'essais.

La baseline

Pour déterminer la baseline des PEM, dix stimulations ont été réalisées à 120 % du rMT

Les mesures d'Inhibition Intracorticale courte (SICI) et de Facilitation Intracorticale (ICF)

Pour rappel le SICI et l'ICF sont opérationnalisés par une stimulation paired-pulse, où un stimulus test supraliminaire est précédé par un stimulus conditionnant par un intervalle interstimuli (ISI) soit court pour générer le SICI, soit plus long pour générer l'ICF. Dans cette étude l'intensité du stimulus conditionnant était fixée à 80% du rMT, l'intensité du stimulus test à 120 % du rMT. L'ISI choisi était de 2 ms pour le SICI et de 15 ms pour l'ICF.

La période de silence cortical (CSP)

Pour rappel, la période de silence cortical est définie comme l'extinction de l'activité électromyographique d'un muscle contracté volontairement suite à une stimulation corticale. Pour obtenir les périodes de silence cortical, la stimulation TMS était appliquée à 120 % du rMT pendant que le sujet exerçait une contraction de la pince pouce index à 50 % de sa force maximale, déterminée au préalable à l'aide d'un dynamomètre à main (Qubic system) couplé à une interface d'enregistrement de données LabPro (Vernier), le tout relié à un ordinateur qui affiche en direct la force exercée par le sujet sur le dynamomètre, en Newton.

Traitement des données

Nous avons analysé les données d'excitabilité corticale grâce à l'outil CortExTool (Harquel et al., 2013). Cet outil est une toolbox fonctionnant sous Matlab®, qui permet d'extraire automatiquement l'amplitude des PEM (en millivolts) et la durée des CSP (en secondes). En résumé, la détection des PEM (Baseline, SICI et ICF) se fait grâce à la corrélation calculée entre le signal électromyographique recueilli (filtré par un passe-bande de 50 à 600 Hz) et un signal « template » (généré à partir de 1959 signaux de baseline obtenus avec 49 sujets sains). L'outil calcule d'abord la latence du PEM pour ensuite placer les marqueurs d'amplitude maximale et minimale. On obtient alors l'amplitude pic à pic. La détection de la CSP se fait

grâce au seuillage de la première dérivée du signal EMG, méthode développée dans l'article de Julkunen, Kallioniemi, Könönen, & Säisänen (2013).

Les mesures de SICI et d'ICF sont exprimées en rapport à la Baseline selon la formule suivante :

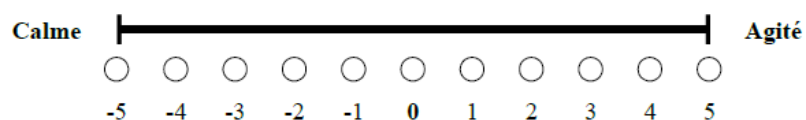
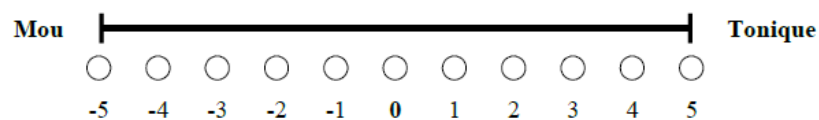
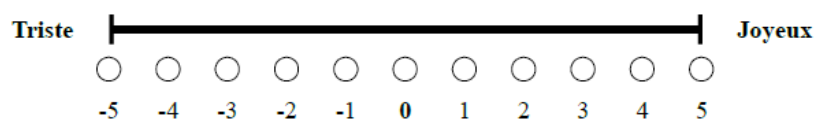
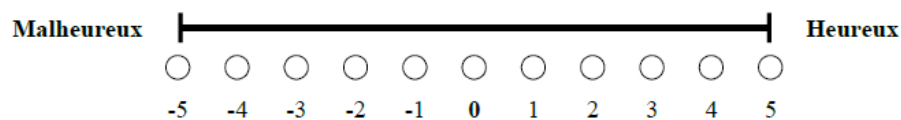
$$\frac{[PEM (ISI 2 \text{ ou } 15 \text{ ms}) - PEM (Baseline)]}{PEM (Baseline)} * 100$$

Ainsi la baseline est rapportée à 0, si l'inhibition et la facilitation se produisent comme attendu, les SICI seront en dessous, et les ICF au dessus du « zéro ». Pour les SICI, plus petit est ce rapport, meilleure est l'inhibition, et inversement pour les ICF, plus grand est ce rapport, meilleure est la facilitation.

Annexe 4 : Echelles de Lickert

Echelle analogique visuelle (EVA)

Notez le point correspondant à la perception de votre état actuel. Zéro „0” signifie l'état qui n'a pas été modifié par TMS.



Annexe 5 : Trait Emotional Intelligence Questionnaire

		1	2	3	4	5	6	7
	Veuillez indiquer dans quelle mesure les propositions qui suivent vous décrivent effectivement. Il n'y a ni bonne ni mauvaise réponse. En ce qui me concerne personnellement : de 1 = pas du tout d'accord à 7 = tout à fait d'accord							
1	Exprimer mes émotions avec des mots n'est pas un problème pour moi.							
2	Je trouve souvent difficile de voir les choses du point de vue d'une autre personne.							
3	Dans l'ensemble, je suis une personne hautement motivée.							
4	D'habitude, je trouve difficile de réguler mes émotions.							
5	Je ne trouve généralement pas la vie agréable.							
6	Je m'y prends efficacement avec les gens.							
7	J'ai tendance à changer d'avis fréquemment.							
8	Souvent, je n'arrive pas à discerner quelle émotion je ressens exactement.							
9	Je pense avoir un certain nombre de qualités.							
10	Il m'est habituellement difficile de défendre mes droits.							
11	Je suis habituellement capable d'influencer la manière dont les autres se sentent.							
12	Dans l'ensemble, j'ai une perspective sombre sur la plupart des choses.							
13	Mes proches se plaignent souvent du fait que je ne les traite pas comme il faut.							
14	Je trouve souvent difficile d'adapter ma vie en fonction des circonstances.							
15	Dans l'ensemble, je suis capable de faire face au stress							
16	Je trouve souvent difficile de montrer de l'affection à ceux qui me sont proches							
17	Je suis habituellement capable de me « mettre dans la peau des gens » et de ressentir leurs émotions.							
18	Je trouve habituellement difficile de me maintenir motivé(e).							
19	Je suis la plupart du temps capable de trouver des moyens pour contrôler mes émotions quand je le souhaite.							
20	Dans l'ensemble, je suis content(e) de ma vie.							
21	Je me décrirais comme un(e) bon(ne) négociateur/négotiatrice.							
22	J'ai tendance à m'impliquer dans des choses dont je voudrais ensuite pouvoir me sortir.							
23	Je prends souvent le temps de réfléchir à ce que je ressens.							
24	Je crois que je suis plein(e) de ressources personnelles.							
25	J'ai tendance à me laisser faire, même si je sais que j'ai raison.							
26	Apparemment, je n'ai aucun pouvoir du tout sur les sentiments des autres.							
27	Je crois en général que les choses se dérouleront bien dans ma vie							
28	Je trouve difficile de me lier tout à fait, même avec ceux qui me sont proches.							
29	Généralement, je suis capable de m'adapter à de nouveaux environnements.							
30	Les autres m'admirent d'être quelqu'un de détendu.							

Annexe 6 : Positive and Negative Affect Schedule

Cette échelle est composée d'une liste de mots qui décrivent différents sentiments et émotions.

Pour chaque item indiquez à quel point vous vous sentez de cette manière, **maintenant, à**

l'instant présent en utilisant l'échelle suivante :

1 : très peu ou pas du tout 2 : un peu 3 : modérément 4 : beaucoup 5 : extrêmement

	1	2	3	4	5
1.Intéressé, curieux, motivé					
2.Angoissé					
3.Excité, animé, éveillé					
4.Contrarié					
5.Fort					
6.Coupable					
7.Effrayé					
8.Hostile					
9.Enthousiaste					
10.Fier					
11.Irritable					
12.Alerte, Vigilant					
13.Honteux					
14.Inspiré, stimulé					
15.Nerveux					
16.Déterminé					
17.Attentif, soigneux					
18.Froussard					
19.Actif					
20.Craintif					

Annexe 7 : Emotional Self Rating

Cette échelle est composée de six mots qui décrivent différentes émotions. Indiquez à quel point vous vous sentez en accord avec l'émotion **à ce moment présent** selon l'échelle suivante :

1= pas du tout, 2= un peu, 3 modérément, 4=beaucoup, 5= extrêmement

	1 = pas du tout	2 = un peu	3 = modérément	4 = beaucoup	5 = extrêmement
Colère					
Dégoût					
Peur					
Joie					
Tristesse					
Surprise					

Annexe 8 : Résultats de l'expérience SPAN émotionnel réalisée par des patients présentant un trouble bipolaire en phase dépressive et en phase euthymique et des sujets contrôles appariés en âge.

Brève introduction

Les patients bipolaires présentent une altération des fonctions cognitives et des processus émotionnels, en lien avec les anomalies fonctionnelles et structurales sous-tendant ces fonctions (cf. chapitre 1). Compte tenu des difficultés rencontrées dans le diagnostic de cette pathologie, il est primordial de développer des outils permettant d'évaluer objectivement ces troubles pour améliorer le diagnostic et permettre une meilleure prise en charge. Dans le travail de thèse nous avons mis en évidence que les performances saccadiques permettaient de différencier les patients en phase dépressive des sujets contrôles. Dans cette étude, nous comparons les performances de patients bipolaires : en phase euthymique, et en phase dépressive ; à celles de sujets contrôles au test SPAN émotionnel. Le SPAN émotionnel, faisant interagir contrôle cognitif et traitement émotionnel, pourrait différencier les phases euthymique et dépressive du trouble bipolaire. Nous pensons que la phase thymique dans laquelle se trouvent les patients va influencer le traitement du visage expressif. Ainsi, les patients euthymiques et les sujets contrôles devraient obtenir le même pattern de réponse pour les visages tristes et les visages joyeux. A l'inverse, pour les patients en phase dépressive, nous attendons, selon l'hypothèse de congruence émotionnelle (Bower, 1981), une plus grande difficulté à inhiber les visages tristes que les visages joyeux, reflétée par des taux d'erreurs en AS et en NS supérieurs pour les visages tristes que pour les visages joyeux.

Méthode

Les performances saccadiques de 43 patients du Centre Expert des troubles bipolaires du CHU de Grenoble (27 femmes et 16 hommes, âgés de 18 à 77 ans (43 ± 14.66 ans)) ont été analysées. Les patients ont été évalués cliniquement sur les échelles permettant de définir l'intensité et la polarité de leur humeur : la Young Mania Rating Scale (YMRS, Young et al., 1978) pour la manie et la Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) pour la dépression. L'échantillon devait être composé majoritairement de patients euthymiques, présentant des scores inférieurs à 12 sur la YMRS et inférieurs à 10 sur la MADRS. Mais,

après analyse de ces scores, seuls 25 patients s'avéraient réellement euthymiques, les 18 autres présentaient un score à la MADRS correspondant à une dépression légère voire sévère.

Quarante-six sujets contrôles ont également été recrutés dans cette étude, 24 femmes et 12 hommes, âgés de 18 à 57 ans (35 ± 12.98 ans). Chaque participant a une vue normale ou corrigée, ne présente pas de pathologie psychiatrique latente et ne prend pas de façon régulière des anxiolytiques, sédatifs, antidépresseurs ou neuroleptique.

Résultats

Taux d'erreurs en AS

L'ANOVA révèle un effet principal du groupe ($F(2,86) = 10.76$; $p < .01$) ; l'analyse des contrastes après correction par Bonferroni met en évidence un taux d'erreurs significativement plus important pour les dépressifs (36.1 ± 4.7 %) que pour les contrôles (17.7 ± 1.7 %) ($F(1,86) = 18.28$; $p < .01$) et pour les euthymiques (31.3 ± 4.3 %) que pour les contrôles ($F(1,86) = 12.25$; $p < .01$). Le taux d'erreurs ne diffère pas entre euthymiques et dépressifs ($F(1,86) = 1.07$; $p = .30$) (Figure 1). Nous n'avons pas trouvé d'effet principal de l'émotion ($F(2,86) < 1$).

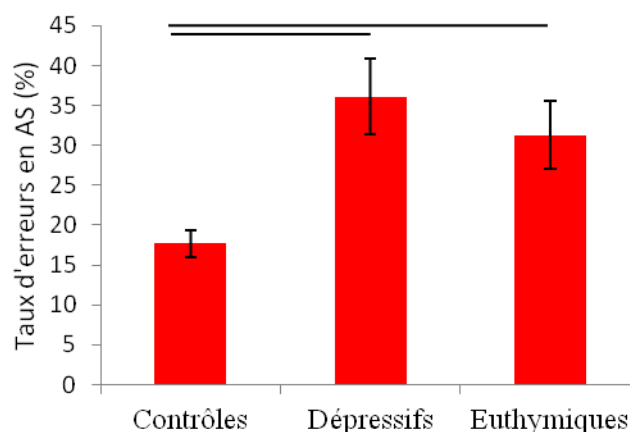


Figure 1 : Taux d'erreurs en AS pour les sujets contrôles, les patients en phase dépressive et les patients en phase euthymique ; les barres d'erreurs représentent l'erreur standard. Les lignes horizontales représentent les différences significatives.

La décomposition de l'interaction simple entre émotion et groupe ($F(2,86) = 5.25$; $p < .01$), après correction par Bonferroni révèle que seuls les contrôles commettent tendanciellement plus d'erreurs pour les visages tristes (19.34 ± 1.7 %) que pour les visages joyeux (16.11 ± 1.7 %).

%) ($F(1,86) = 8.02$; $p = .08$). Cette différence n'existe pas pour les autres groupes ($F(1,86) < 1$) pour les dépressifs, et $F(1,86) = 2.42$; $p = .12$) pour les euthymiques) (Figure 2).

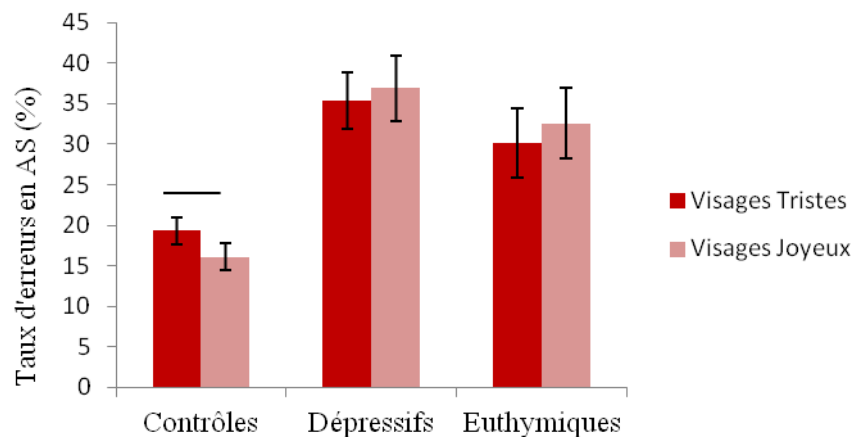


Figure 2 : Taux d'erreurs en AS en fonction de la valence émotionnelle des visages (tristes ou joyeux) pour les sujets contrôles, les patients en phase dépressive et les patients en phase euthymique ; les barres d'erreurs représentent l'erreur standard. La ligne horizontale représente les différences significatives.

Erreurs en NS

Nous n'avons pas pu obtenir la normalité pour cette variable, nous avons donc réalisé un test non paramétrique. Pour tester l'effet principal du groupe, nous avons moyenné le taux d'erreurs pour les visages joyeux et pour les visages tristes, et réalisé une ANOVA non paramétrique (Kruskal-Wallis). Nous ne trouvons pas d'effet principal du groupe (contrôles : 5.8 ± 0.86 % ; dépressifs : 7.1 ± 1.68 % ; euthymiques : 11.44 ± 2.29 %) ($K(2,89) = 2.91$; $p = .23$). Pour tester l'effet principal de l'émotion, nous avons réalisé un test de Wilcoxon pour échantillons appariés, qui ne révèle pas non plus d'effet de l'émotion (visages tristes 7.3 ± 12 % ; visages joyeux 8.0 ± 14.99 %) ($T = 840.5$; $p = .74$). Pour tester l'effet de l'interaction, nous créons une nouvelle variable en soustrayant le taux d'erreurs pour les visages tristes à celui des visages joyeux, et réalisons une ANOVA non paramétrique (Kruskal-Wallis) qui révèle une interaction significative ($K(2,89) = 6.54$; $p = .04$). Nous avons donc décomposé cette interaction en comparant le taux d'erreurs des groupes deux par deux par un test de Mann et Whitney. L'analyse révèle une différence significative entre les contrôles et les patients dépressifs ($Z = -2.30$; $p = .02$), une différence tendancielle entre contrôles et patients euthymiques ($Z = -1.72$; $p = .09$) et une absence de différence entre patients euthymiques et patients dépressifs ($Z = 0.42$; $p = .68$) (Figure 3).

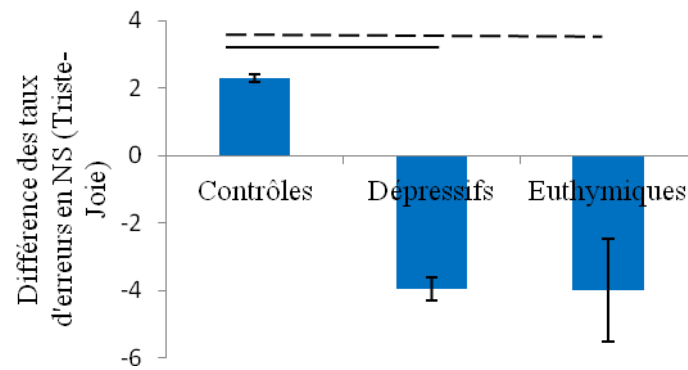


Figure 3 : Différence des taux d’erreurs en NS (visages tristes – visages joyeux) pour les sujets contrôles, les patients en phase dépressive et les patients en phase euthymique ; les barres d’erreurs représentent l’erreur standard. La ligne horizontale pleine représente une différence significative, la ligne en pointillé représente une différence tendancielle.

Latences en AS

Cinq sujets (quatre patients et un sujet contrôle) ont été retirés de l’analyse car ils présentaient des données aberrantes (s’écartant de plus de deux écart-types de la moyenne). L’analyse des latences en AS ne montre pas d’effet principal du groupe (contrôles : 290 ± 13 ms, dépressifs : 296 ± 17 ms, euthymiques : 297 ± 19 ms, $F(2,81) < 1$), ni de l’émotion ($F(1,81) = 2.09$; $p = .15$), ni d’interaction entre groupe et émotion ($F(2,81) < 1$).

Latences en PS

Une transformation en log a été effectuée sur les données afin de respecter les conditions de normalité des résidus et d’homogénéité des variances de l’ANOVA. Nous trouvons un effet principal du groupe $F(2,86) = 8.64$; $p < .01$), les sujets contrôles sont significativement plus lents (215 ± 12 ms) que les dépressifs (167 ± 15 ms) ($F(1,86) = 9.77$; $p < .01$) et que les euthymiques (159 ± 9 ms) ($F(1,86) = 12.84$; $p < .01$) (Figure 4). Les latences des euthymiques et des dépressifs ne diffèrent pas significativement ($F(1,86) < 1$). Les résultats ne montrent pas d’effet principal de l’émotion ($F(1,86) < 1$), ni d’interaction entre groupe et émotion ($F(2,86) < 1$).

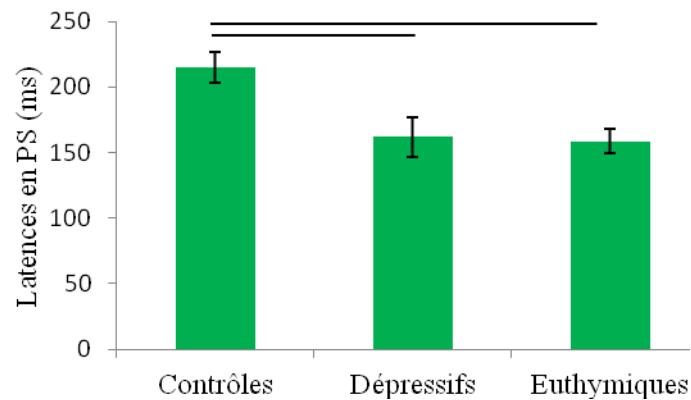


Figure 4 : Latences en PS pour les sujets contrôles, les patients en phase dépressive et les patients en phase euthymique ; les barres d'erreurs représentent l'erreur standard. Les lignes horizontales représentent les différences significatives.

Brève conclusion

Cette étude met en évidence la pertinence du test SPANémotionnel pour distinguer les patients bipolaires, qu'ils soient en phase dépressive ou euthymique, des sujets contrôles. Comme attendu, nous avons observé des taux d'erreurs en AS plus importants pour les patients que pour les contrôles. Ce résultat est en accord avec le déficit d'inhibition présent pendant la phase dépressive, persistant pendant la phase euthymique, en accord avec les études présentées dans le premier chapitre de la thèse. Contrairement à notre hypothèse, le test SPAN émotionnel ne différencie pas la phase dépressive de la phase euthymique du trouble bipolaire. En effet, alors que nous attendions des performances similaires pour euthymiques et sujets contrôles quelle que soit la valence émotionnelle des visages, et un pattern particulier pour les patients en phase dépressive (plus d'erreurs en AS et en NS pour les visages tristes), nos résultats mettent en évidence un pattern spécifique pour les sujets contrôles uniquement : les contrôles commettent plus d'erreurs en AS et en NS pour les visages tristes que pour les visages joyeux. Il semblerait donc que le traitement émotionnel demandé dans cette tâche modifie les performances des sujets contrôles, mais pas celles des patients. Nous ne retrouvons pas ce pattern dans l'étude « Neuromod » (chapitre 3), l'échantillon plus large ici permet peut être d'augmenter la puissance statistique et de mettre ces effets en évidence. Enfin, un autre effet 'surprenant' concerne l'analyse des latences en PS, les patients sont plus rapides que les sujets contrôles. Est-il possible que le traitement émotionnel, qui semble

effectué par les sujets contrôles et non par les patients, perturbe la réalisation de PS ? Nous aurions alors dû observer une différence en fonction de la valence émotionnelle des visages, ce qui n'est pas le cas.

Mieux comprendre ces effets nécessite donc de poursuivre cette étude en améliorant deux points : recueillir les scores MADRS et YMRS des sujets contrôles afin de s'assurer que ces derniers ne présentent pas de sous-syndromes dépressifs non diagnostiqués ; ajouter une condition de visage neutre pour pouvoir mieux comparer nos deux valences émotionnelles.

Annexe 9 : Etude en EEG et en excitabilité corticale de la plasticité induite par une stimulation iTBS du cortex moteur chez des sujets présentant un diabète de type 2 et des sujets non diabétiques. (Indoc au Beth Israel Deaconess Medical Center, sous la direction du Professeur Alvaro Pascual-Leone et du Docteur Mouhsin Shaffi ; en collaboration avec Peter Fried et Christopher Benwell).

Note : Cette étude inclut des tests neuropsychologiques et des mesures d'excitabilité effectués et analysés par le Dr. Peter Fried, post-doc au BIDMC ; l'article présentant ces résultats est en préparation. Mon travail s'est centré plus particulièrement sur l'analyse des données EEG en temps-fréquence.

Brève introduction

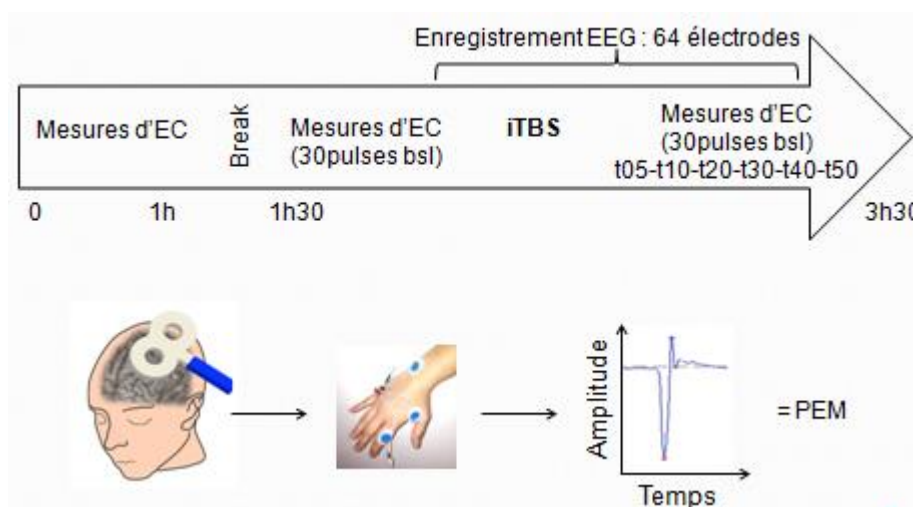
Le diabète est un trouble de l'assimilation, du stockage et de l'utilisation des sucres apportés par l'alimentation. Il existe deux types de diabète. Le diabète de type 1, ou insulino-dépendant, dans lequel on observe une destruction des cellules du pancréas ; et le diabète de type 2, le plus fréquent (90 à 95% des diabétiques), dans lequel l'insuline n'est pas assez sécrétée ou mal sécrétée. Cette pathologie toucherait 25 % des américains de plus de 65 ans soit environ 11 millions de personnes. Au-delà des conséquences du diabète sur la « santé physique » (e.g. insuffisance rénale, cécité, problèmes cardiovasculaires), le diabète est aussi associé à des déclin cognitifs et des démences. Ainsi, les patients diabétiques seraient deux à trois fois plus à risque de développer une démence que des personnes non diabétiques (Ott et al., 1999). Des modèles chez la souris suggèrent que le déclin cognitif serait en lien avec une diminution de la plasticité cérébrale (Stranahan et al., 2008). Ce modèle est-il valide chez l'homme ? C'est à cette question que nous avons tenté de répondre dans cette étude, dans le cadre du diabète de type 2. Cela nécessite (i) de vérifier la présence d'un déclin cognitif pour les diabétiques, (ii) de tester si la plasticité cérébrale est effectivement réduite pour les sujets diabétiques, et (iii) de corréler les éventuels déclin cognitifs avec les éventuels déficits de plasticité.

Méthode

L'étude est réalisée sur 24 patients diabétiques et 17 sujets contrôles. Pour évaluer les aspects cognitifs, les performances des patients diabétiques à différents tests neuropsychologiques

sont comparées à celles de sujets contrôles. Pour tester la plasticité, des mesures d'excitabilité corticale sont réalisées avant le protocole de stimulation rTMS (iTBS) appliqué sur le cortex moteur, et jusqu'à 50 minutes après ce dernier. Ce protocole induit, via des phénomènes de potentialisation à long terme, un effet facilitateur, objectivable par une augmentation de l'amplitude des PEM perdurant jusqu'à trente minutes après la stimulation (Huang et al., 2005). Enfin, l'activité EEG des participants est recueillie tout au long de l'expérience.

Si comme le suggère le modèle théorique, les patients diabétiques présentent effectivement un déclin cognitif, est attendue une altération des performances aux tests neuropsychologiques liés à la cognition pour les patients en comparaison aux sujets contrôles. Si les patients présentent une perte de la plasticité synaptique, nous attendons une moindre augmentation des PEM après la stimulation iTBS pour les patients par rapport aux sujets contrôles. Enfin, concernant l'activité EEG, l'étude d'Assenza et al. (2015) montre que l'activité EEG sur la bande de fréquence delta augmente largement après la stimulation iTBS. Les auteurs suggèrent que la bande de fréquence delta soit un reflet de la plasticité synaptique. Partant de ce postulat, l'augmentation de l'activité EEG de la bande de fréquence delta après la stimulation iTBS devrait être plus importante pour les sujets contrôles que pour les patients. Enfin, si le déclin cognitif est en lien avec la perte de plasticité, les résultats devraient mettre en évidence une corrélation entre les performances aux tests neuropsychologiques cognitifs et les PEM, et entre les tests neuropsychologiques et l'activité EEG sur la bande de fréquence delta. Le design expérimental est présenté ci-dessous. (Notons que des mesures de Baseline, SICI, ICF, et LICI ont été réalisées avant le début de l'expérience proprement dite afin d'évaluer d'éventuels déficits de neurotransmission chez les patients diabétiques.)



Résultats

Les patients sont significativement déficitaires sur certains tests neuropsychologiques cognitifs (test de fluence verbale, de mémoire logique et test d'apprentissage verbal) par rapport aux sujets contrôles. Par contre, les mesures de Baseline, SICI, ICF, LICI ne diffèrent pas entre les deux groupes.

Concernant l'effet du protocole de stimulation iTBS, les résultats mettent en évidence une différence entre patients diabétiques et sujets contrôles. Plus précisément, l'augmentation de l'amplitude des PEM des patients est significativement moins importante que celle des sujets contrôles, 5 et 10 minutes après la neurostimulation.

Pour l'analyse des données EEG, nous avons d'abord prétraité les données (filtrage, correction des artefacts par une analyse en composante indépendante, interpolation du signal pour les signaux issus des électrodes supprimées car trop bruitées), puis réalisé une analyse en temps-fréquence des données de 17 patients et de 17 sujets contrôles.

1. Analyse de la comparaison Patients vs. Contrôles

Les résultats du t-test mettent en évidence une réduction de l'activité EEG pour les patients diabétiques par rapport aux sujets contrôles dans la bande de fréquence beta (12.5 à 30 Hz) (Figure 1)

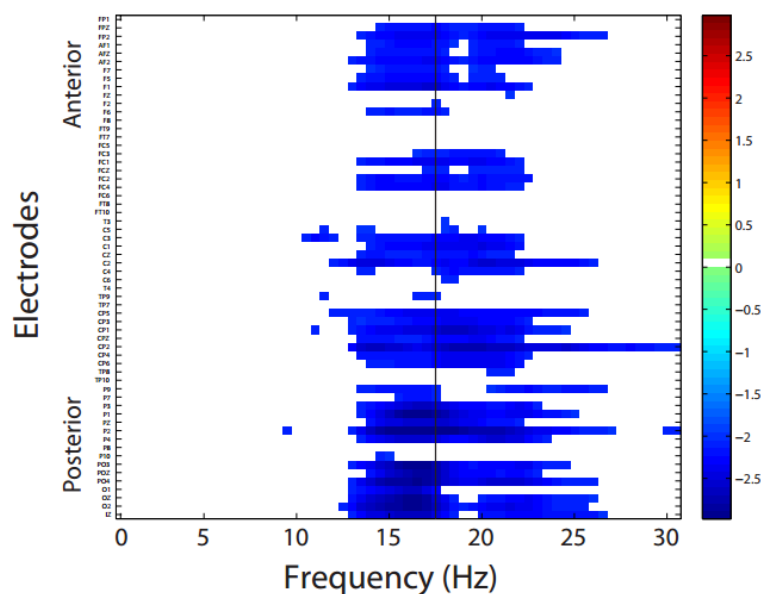


Figure 1 : Heat Map des valeurs du t-test comparant l'activité EEG des patients à celle des contrôles (Patients – Contrôles) pour chaque électrode et chaque fréquence. L'échelle des valeurs de t est représentée sur la droite (une valeur négative représente une activité plus faible pour les patients que pour les contrôles). Notons que les valeurs non significatives ont été préalablement masquées.

2. Analyse de la comparaison post-iTBS (T5, T10, T20, T30, T40 et T50) vs. Pré-iTBS

L'activité EEG pour chaque « point de temps » post-iTBS a été comparée à l'activité pré-iTBS par des tests t. L'activité EEG augmente significativement après la stimulation iTBS, sur les bandes de fréquences delta, theta et beta. L'augmentation perdure jusqu'à 50 minutes après la stimulation (Figure 2).

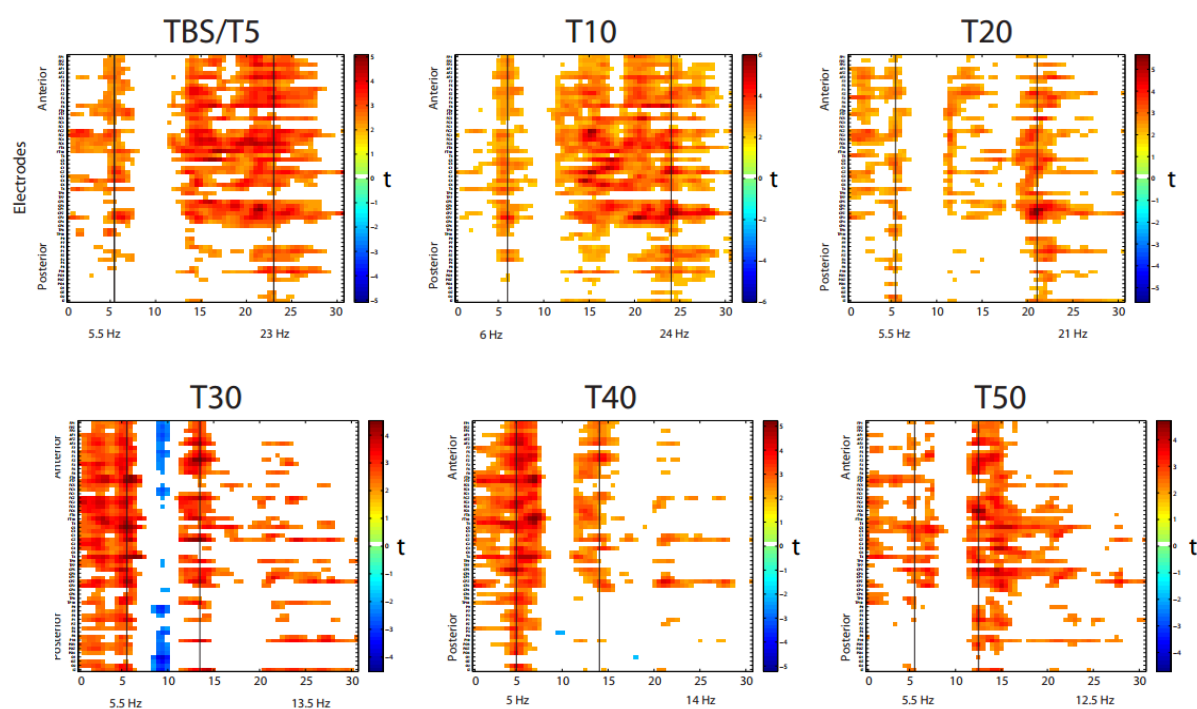


Figure 2 : Heat Map des valeurs du t-test comparant l'activité EEG post-stimulation (T5, T10, T20, T30, T40, T50) à l'activité EEG pré-stimulation (Pré – Post) pour chaque électrode et chaque fréquence. L'échelle des valeurs de t est représentée sur la droite (une valeur positive représente une augmentation de l'activité après la stimulation). Notons que les valeurs non significatives ont été préalablement masquées.

Nous avons ensuite réalisé une représentation topographique des activités cérébrales. Alors que nous attendions une augmentation focale de l'activité sous la zone de stimulation (le cortex moteur), nous observons une augmentation diffuse de l'activité (Figure 3).

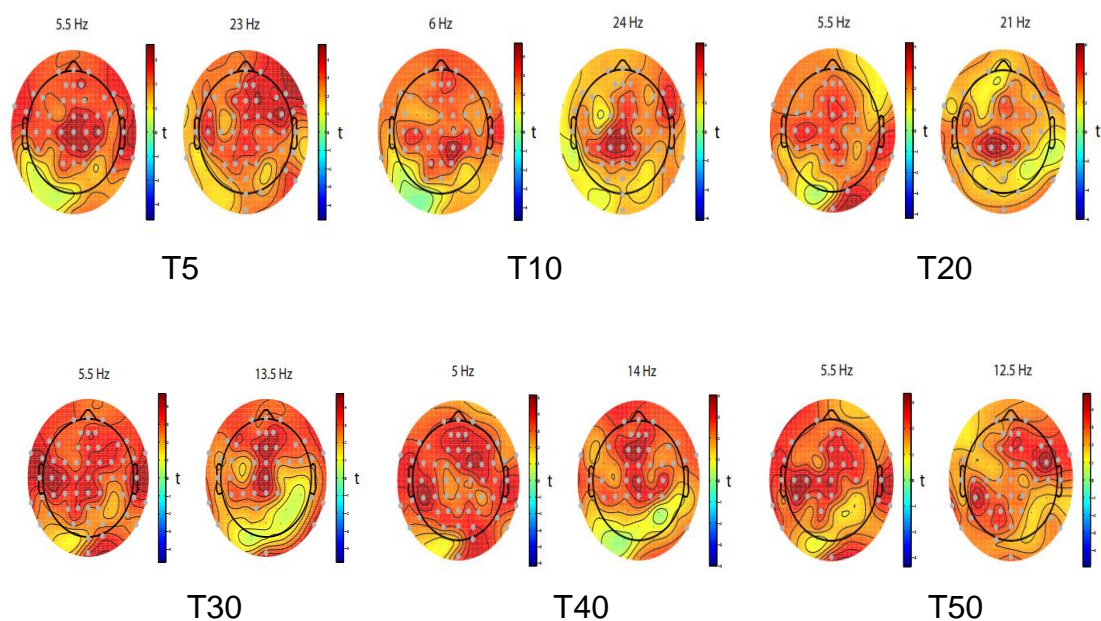


Figure 3 : Représentation topographique de valeurs t pour les bandes de fréquence où l'augmentation de l'activité EEG était la plus forte, pour chaque point temporel.

3. Analyse de la comparaison post-iTBS (T5, T10, T20, T30, T40 et T50) vs. Pré-iTBS en fonction du groupe (Patients vs. Contrôles)

Nous attendions une moindre activité dans la bande de fréquence delta après la stimulation iTBS pour les patients en comparaison aux sujets contrôles. Les résultats ne vont pas dans le sens de l'hypothèse. A T5, nous observons une forte augmentation de l'activité EEG dans les bandes de fréquence delta et theta par rapport à l'activité pré-iTBS chez les patients diabétiques par rapport aux contrôles. L'augmentation est retrouvée à T20, T30, T40. De plus, pour T30 et T40, on trouve également chez les patients une augmentation des bandes de fréquence alpha/beta et à T50 un déclin de l'activité sur la bande theta (Figure 3).

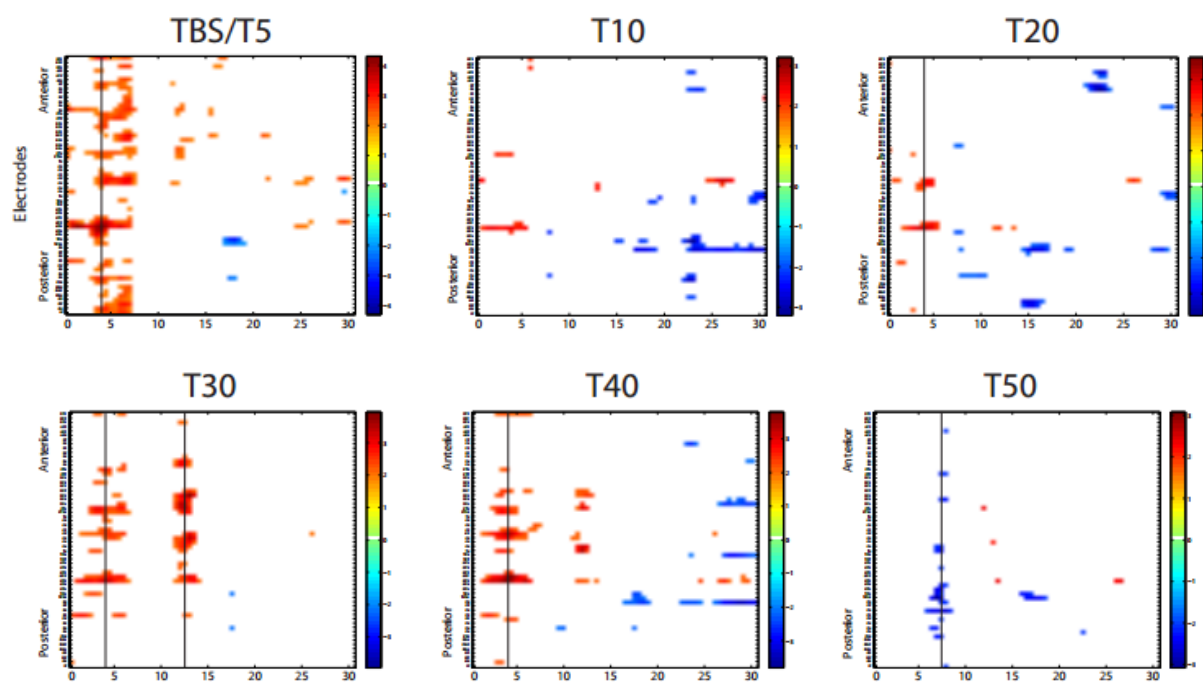


Figure 3 : Heat Map des valeurs du t-test comparant l'activité EEG du groupe (Diabétiques – Contrôles) et les fenêtres temporelles post-stimulation (T5, T10, T20, T30, T40 – Baseline) pour chaque électrode et chaque fréquence. L'échelle des valeurs de t est représentée sur la droite (une valeur positive représente une augmentation de l'activité après la stimulation pour les patients). Notons que les valeurs non significatives ont été préalablement masquées.

Brève conclusion

Cette étude confirme (i) l'existence chez les patients diabétiques de type 2 de déficits cognitifs significatifs et (ii) un déficit de la plasticité cérébrale (repérable sur l'analyse des PEM). Si l'étude ne montre pas (iii) une moindre activité sur la bande delta après la stimulation iTBS chez les patients par rapport aux contrôles, elle met toutefois en évidence un déficit de l'activité cérébrale de base chez les patients (Figure 1) ainsi qu'une différence entre patients et contrôles juste après la stimulation, allant dans le sens d'une activité cérébrale accrue pour les patients. Il reste encore de nombreuses analyses à réaliser, notamment les analyses de connectivité et les corrélations entre activité EEG et déficits cognitifs, que nous n'avons pas encore eu le temps de réaliser.

Résumé

Le but de cette thèse était la recherche de biomarqueurs des troubles de l'humeur (dépression unipolaire et troubles bipolaires). Compte tenu de l'étiologie de ces troubles (hypométabolisme du cortex préfrontal dorso-latéral et déficit de la neurotransmission GABA/glutamatergique), nous avons choisi d'étudier deux biomarqueurs : la performance saccadique et l'excitabilité corticale. Nos résultats montrent que les performances saccadiques (antisaccades) permettent (i) de discriminer les patients présentant des troubles de l'humeur de sujets sains, (ii) d'objectiver l'amélioration thymique des patients suite à un traitement, et (iii) d'évaluer l'effet neuromodulateur à court-terme d'une séance de stimulation magnétique transcrânienne répétée. Concernant les mesures d'excitabilité corticale, aucune différence liée à l'amélioration thymique des patients, ni de différences entre patients et contrôles ne ressortent significativement. Nous avons suggéré que le non-contrôle du « State-Dependency » (i.e., de l'« état neurocognitif » des sujets pendant les stimulations) puisse être l'une des causes de l'absence de résultats, et validé cette hypothèse en manipulant les registres cognitifs et émotionnels des sujets.

Le second aspect de notre travail de thèse avait trait à l'étude de l'efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) comme alternative thérapeutique non médicamenteuse des troubles de l'humeur. Si la littérature s'accorde sur une efficacité significative mais modérée de la rTMS comme traitement, nos données n'ont pas mis en évidence de supériorité du traitement actif par rapport au traitement placebo dans le cas de la neurostimulation iTBS. Une des raisons de ce manque d'efficacité du traitement actif pourrait être liée à des questions d'ordre méthodologique, comme le choix des paramètres de stimulation. Plus généralement, cette absence de résultats incite à questionner le postulat théorique basant l'étude de la réactivité du CPFDL ou sa neuromodulation sur les propriétés du cortex moteur. Notre expérience, étudiant la réactivité de différentes zones corticales par couplage TMS-EEG, va dans ce sens en montrant que la réactivité du cortex moteur diffère de celle des autres cortex. Le couplage TMS-EEG devrait permettre de mieux comprendre l'impact de la neuromodulation rTMS sur la cible corticale visée, et donc d'adapter les paramètres de stimulations aux aires cérébrales stimulées, permettant à terme de traiter plus efficacement les troubles de l'humeur.

Abstract

The aim of this doctoral thesis was to develop biomarkers for mood disorders (unipolar major depression and bipolar disorders). Considering mood disorders' etiology (Dorso lateral prefrontal cortex hypometabolism and GABA/glutamate neurotransmission deficits), we decided to study two biomarkers: saccadic performance and cortical excitability. Our results showed that saccadic performance (notably Antisaccades) allows (i) discriminating bipolar patients from healthy subjects, (ii) ascertaining patients' mood improvement, and (iii) evaluating the short-term neuromodulation induced by repetitive transcranial magnetic stimulation. Regarding cortical excitability measurements, our results did not reveal any differences neither between patients and healthy subjects, nor between Responders and non-Responders to a treatment (Ketamine injection or rTMS). We suggested that the null results could be explained by the lack of control of State-Dependency. This assumption was tested and validated through the manipulation of the subjects' cognitive and emotional states.

A second aim of this doctoral thesis was to study the efficacy of rTMS, a non-pharmacological therapeutic alternative, as a treatment for mood disorders. Meta-analyses showed that anti-depressant effect of rTMS seems to be significant but still moderate. In our experiment, mood improvement did not differ between active and sham rTMS. Basic methodological reasons such as stimulation parameters could explain this lack of efficacy. Overall, one could wonder about the validity of the theoretical postulate of rTMS, drawn upon motor cortex reactivity. This postulate inferred that both cortical reactivity of motor cortex and DLPFC are similar. Using TMS-EEG coupling, we studied the reactivity of these cortices, to TMS pulses, which revealed that motor cortex and DLPFC reactivities should not be assimilated. This result calls into question the relevance of the rTMS theoretical postulate. Coupling TMS and EEG should allow a better understanding of the impact of rTMS neuromodulatory effect over the targeted area, and thus to a better adaption of the stimulation parameters, which could lead to an improvement of rTMS efficacy as a treatment for mood disorders.